



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

치의과학박사 학위논문

임부의 치주조직상태가  
자간전증과 조산 및 저체중아 출산에  
미치는 영향

2014년 2월

서울대학교 대학원  
치의과학과 예방치과학전공  
하 정 은

임부의 치주조직상태가  
자간전증과 조산 및 저체중아 출산에  
미치는 영향

지도교수 배 광 학

이 논문을 치의과학박사 학위논문으로 제출함  
2013년 10월

서울대학교 대학원  
치의과학과 예방치과학전공  
하 정 은

하정은의 치의과학박사 학위논문을 인준함  
2013년 12월

위 원 장 \_\_\_\_\_ (인)

부위원장 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

국문초록

## 임부의 치주조직상태가 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향

서울대학교 대학원 치의과학과 예방치과학전공  
(지도교수 : 배 광 학)

### 하 정 은

조산 및 저체중아 출산은 영유아 사망 등의 주요 원인으로 공중보건의 대표적인 문제 중 하나이며, 저출산으로 인한 인구 구성의 급격한 변화를 겪고 있는 우리나라에서는 더욱 심각한 문제라 할 수 있다. 조산 및 저체중아 출산율은 약 10% 내외로 나타나며, 조산 혹은 저체중 영아의 경우, 호흡기계 질환, 심혈관계 이상, 간질, 심각한 학습 장애의 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 또한 자간전증은 임신 20주 이후에 고혈압과 함께 단백뇨가 나타나는 임신 특이성 질환으로 발병률이 약 2-8% 정도로 보고되고 있으며, 모체와 신생아의 질병 및 사망의 주요 원인 중에 하나이다. 이러한 조산 및 저체중아 출산과 자간전증 발생의 위험요인으로서는 현재까지 흡연, 음주, 약물남용, 산전관리의 소홀, 영양 및 호르몬 문제 등으로 보고된바 있으나, 감염이 가장 주요한 원인으로 꼽히고 있어, 구강 내의 만성염증질환인 치주염이 조산 및 저체중아 출산과 자간전증 발생에 영향을 미칠 수 있다는 가설이 제기되었다. 이에 본 연구에서는 우리나라 임부를 대상으로 임신기간 중 치주조직상태가 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 본 연구는 전향적 코호트 연구로써, 2009년 3월부터 2013년 6월까지의 연구기간 동안 서울대학교 병원 산과에 정밀초음파 수진을 위해 내원한 제태연령

21-24주 임부 중에서 본 연구에 대한 설명을 듣고 참여에 동의한 임부를 대상으로 자기기입 설문조사 및 치주조직 검사, 치면열구액 채취를 수행하여, 조산 및 저체중아 출산 여부 및 자간전증 발생 여부를 분석하여, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 치주염에 이환되었을 때 자간전증이 발생할 위험이 5.2배 높게 나타났으나, 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간에는 유의한 연관성을 확인할 수 없었다.

2. *Fusobacterium nucleatum*의 양이 많은 경우, 조산할 위험이 4.2배, 저체중아를 출산할 위험이 2.9배, 자간전증이 발생할 위험이 3.9배 높아지는 것으로 나타났으며, *Porphyromonas gingivalis*와 *Tannerella forsythia*의 양이 많은 경우, 자간전증이 발생할 위험이 각각 3.9배, 5.5배 높아지는 것으로 나타났다.

3. 치주염에 이환된 상태이면서, *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* 및 *Treponema denticola* 치주병원균의 양이 많은 경우 자간전증이 발생할 위험비가 각각 6.5배, 5.9배, 9.0배, 12.2배, 7.6배 높아지는 것으로 조사되었다.

4. 치주염에 이환된 상태가 아니지만 *F. nucleatum*의 양이 많은 경우, 저체중아를 출산할 위험이 3.3배 높아지는 것으로 나타났다.

결론적으로, 임신기간 중 치주염에 이환되어 있거나, 주요 치주병원균의 양이 많은 경우, 자간전증 발생과 조산 및 저체중아 출산의 위험이 높아지는 것으로 조사되었다.

---

주요어 : 임신부, 자간전증, 자연조산, 저체중아 출산, 치주염

학 번 : 2011-31201

# 목 차

제 1 장 서 론	1
제 1 절 연구 배경	2
1. 임신기에 발생하는 치주염에 대한 역학적 특성	2
2. 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 대한 역학적 특성	6
3. 치주염이 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 영향을 미치는 병리학적 기구	14
4. 치주염과 자간전증과 조산 및 저체중아 출산간의 연관성	16
제 2 절 연구 필요성	27
제 3 절 연구 목적	28
제 2 장 연구대상 및 방법	29
제 3 장 연구결과	38
제 1 절 자간전증, 조산 및 저체중아 출산 예측을 위한 치주염 기준검토	39
제 2 절 임상적 치주지표와 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성	43
제 3 절 세균학적 치주지표와 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성	49
제 4 절 결합치주지표와 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성	54
제 4 장 고 안	59
제 5 장 결 론	67
참고문헌	69
Abstract	89

## 표 목 차

[Table 1-1] Periodontal disease and preterm birth / low birth weight : case-control study	22
[Table 1-2] Periodontal disease and preterm birth / low birth weight : cohort study	24
[Table 1-3] Periodontal disease and preeclampsia	26
[Table 2-1] Species-specific primer and annealing temperatures for real-time PCR	36
[Table 3-1] AUC of clinical periodontal parameters	41
[Table 3-2] Sensitivity and specificity of clinical periodontal parameters	41
[Table 3-3] Clinical and bacterial periodontal parameters	42
[Table 3-4] Demographic characteristic and health behaviors between periodontitis and no periodontitis groups	44
[Table 3-5] Number of teeth and oral health behaviors between periodontitis and no periodontitis groups	45
[Table 3-6] Obstetric information between periodontitis and no periodontitis groups	46
[Table 3-7] Pregnancy outcome between periodontitis and no periodontitis groups	47
[Table 3-8] Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of periodontitis for adverse pregnancy outcomes	48
[Table 3-9] Periodontal pathogens between spontaneous preterm birth and term birth	50
[Table 3-10] Periodontal pathogens between low birth weight and normal weight	51

[Table 3-11] Periodontal pathogens between preeclamptic women and healthy women	52
[Table 3-12] Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of periodontal pathogens for adverse pregnancy outcomes	53
[Table 3-13] Complex periodontal parameters between spontaneous preterm birth and term birth	55
[Table 3-14] Complex periodontal parameters between low birth weight and normal weight	56
[Table 3-15] Complex periodontal parameters between preeclamptic women and healthy women	57
[Table 3-16] Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of complex periodontal parameters for adverse pregnancy outcomes	58

## 그림 목차

[Figure 2-1] Flow chart of this prospective cohort study	30
[Figure 3-1] ROC curve analysis for clinical periodontal parameters	40



## 제 1 장

## 서 론

## 제 1 절 연구 배경

### 1. 임신기에 발생하는 치주염에 대한 역학적 특성

임신기는 체내 호르몬 변화와 함께 신체적인 변화가 급격하게 일어나는 시기이다. 더불어 구강 내 치주조직에서도 많은 변화가 나타나는데, 가임기 여성이 임신을 하면 이로 인하여 임신성 치은염이 발생하는 경우가 35-100%에 이르며, 이 중에서 약 10%는 화농성 육아종으로까지 악화될 수 있다고 한다(Amar and Cung, 1994; Mealey, 1996). 이러한 치주조직의 변화가 나타나는 원인으로는 임신으로 인하여 에스트로젠과 프로그스테론의 농도가 증가하고, 이와 함께 혈관확장, 혈소판응집억제, 염증유기 등의 염증발현에 중요한 역할을 하는 지방산인 프로스타글란딘의 합성이 치은열구 내 조직에서 주로 이루어져, 치은출혈, 치은연하 세균총의 변화를 일으키기 때문인 것으로 알려져 있다(Lee et al., 1999; Gursoy et al., 2008; Carrillo-de-Albomoz et al., 2010; Figuero et al., 2010). 또한 임신기는 염증에 대한 감수성이 증가하므로, 치주조직 감염에 대한 위험성도 증가할 수 있는 시기이다(Boggess and Edlstein, 2006). 임신기에 나타나는 치주조직 변화는 연구마다 발생 시기나 심도가 다르게 보고되지만, 대체적으로 임신 초기보다는 임신 2기와 3기에 염증 발현이 더 높게 나타나는 것으로 알려져 있다(Gursoy et al., 2008; Arafat, 1974; Samant et al., 1976).

임신기의 치주조직 변화를 확인하기 위한 역학적 연구는 1969년 Cohen 등의 연구를 시작으로 1970년대부터 체계적으로 수행되기 시작했다. Cohen 등(1969, 1971)은 15명의 임부와 연령이 동일한 임신하지 않은 가임기 여성 15명을 대상으로 21개월간의 추적연구를 시행한 결과, 임신하지 않은 여성보다 임신한 여성에서 gingival periodontal index가 더 높게 나타났다고 보고하였다. Kornman과 Loesche(1980)는 임부 20명과 임신하지 않은 여성 11명에 대하여 Gingival index (Löe and Silness, 1963)

를 조사한 결과, 제태연령 13주와 28주 사이에 치은염이 유의하게 증가하다가, 28주 이후로 감소하는 경향을 나타냈다고 보고하였다. 그런데 Miyazaki 등(1991)이 임부 2,424명과 임신하지 않은 여성 1,565명을 대상으로 지역사회치주치료필요지수(Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN)를 통해 치주조직상태 차이를 확인한 결과, 임부와 임신하지 않은 여성간의 차이는 유의하지 않았다고 보고한 이래로, 2000년대 이후 Tilakaratne 등(2000)과 Gursoy 등(2008)은 전향적 연구를 수행한 결과, 임신으로 인한 치주조직 변화는 치은에만 국한되며, 치주조직 부착상실정도는 임신 전과 후, 출산 후에 유의한 변화가 없어, 임신이 치주조직에는 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 또한, Buduneli 등(2010)은 43명의 임부를 대상으로 임신 2기와 출산 후에 전악치주검사를 시행한 결과, 기존 연구에서 밝혀진 바와 같이 임신으로 인하여 치은염 발생이 증가하였다고 밝혔으나, 치주조직 부착상실정도는 변화가 없는 것으로 나타나 임신으로 인하여 치주염이 발생하는 것은 아니라고 주장하였다. 한편, Xie 등(2013)은 39명의 임부를 대상으로 임신 중기와 출산 후 22개월에 전악치주검사를 시행한 결과, 임신기보다 출산 후에 치은출혈정도가 유의하게 낮아졌고, 더불어 치주낭 깊이와 치주조직 부착상실정도에서 유의한 변화가 나타나, 치주낭 깊이 4 mm 이상 또는 부착상실정도 4 mm 이상인 부위가 1군데 이상 있을 경우를 치주염이 있다고 정의하였을 때, 임신하였을 경우 치주염에 이환될 위험이 약 2배 이상 높아지는 것으로 나타났다고 보고하였다. 결과적으로 임신기의 치주조직변화를 확인한 많은 역학연구를 통해서, 임신하였을 경우 임신하지 않았을 때보다 치은염 발현이 증가하지만, 치주염 발생이 유의하게 높아지지 않는 것으로 나타났다. 이러한 결과가 나타난 이유는 치주조직 부착상실 수준이 유의하게 변화하기에는 임신기간이 짧고, 적절한 치주염 진단기준을 이용한 코호트 연구의 수가 미미하기 때문이라고 주장하였다(Gursoy et al., 2008).

1992년도 양과 신의 우리나라 임부 240명(임신 1기 34명, 2기 75명, 3

기 131명)을 대상으로 치주낭 깊이, 치면세균막 지수(Löe & Silness), 치은치수(Löe & Silness), 치주지수(Russel), CPITN을 조사한 결과, 임신 1기보다 임신 3기에 치주낭 깊이가 더 크게 나타났으며, 치은지수와 치주지수는 임신 3기 구치부에서 가장 높게 나타났다고 보고하였다. 또한 전체의 48.3%가 CPITN 1으로 나타나, 구강위생교육이 필요하다고 주장하였다. 2006년 이 등에 의하면, 임부 105명을 대상으로 지역사회치주지수(Community Periodontal Index, CPI)를 조사한 결과, 임신 주수 간의 치주조직상태는 유의한 차이를 나타내지 않았으며, CPI 3 이상인 경우를 치주염으로 정의하였을 때, 치주염 유병률이 14.4%로 나타난다고 보고하였다. 2007년 김과 이는 산욕기 산모 81명을 대상으로 치은출혈 및 치은동통 여부를 조사한 결과, 75.3%의 산모에서 치은출혈이 발생하였으며, 54.3%의 산모에서 치은동통이 나타났다고 하였다. 2010년 하 등에 의하면, 제태연령 24주인 임부 113명을 대상으로 전악치주조직검사를 수행한 결과, 치주조직 부착상실정도가 3.5 mm 이상인 경우가 2군데 이상 있을 경우를 치주염으로 정의하였을 때, 치주염 유병률은 46.9%로 나타났다고 보고하였다. 우리나라에서 수행된 역학연구는 모두 단면연구로 임신으로 인한 치주조직변화 양상을 확인하기 어렵고, 연구마다 연구대상자 및 치주상태 측정도구가 모두 상이하여, 우리나라 임부의 치주조직상태를 확인하기 어려운 실정인 것으로 조사되었다.

임신기의 치주조직 변화와 관련한 분자생물학적 연구는 2000년대부터 활발하게 이루어졌는데, Kornman과 Loesche(1980)는 역학연구를 통해, 대상자들의 치은열구액(Gingival Crevicular Fluid, GCF)을 이용하여 치주병원균 *Actinomyces naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *Bacteroides melaninogenicus*, *F. nucleatum* 등 총 9종에 대한 미생물 분석을 시행한 결과, 임신기간이 진행될수록 혐기성 세균의 양이 증가하는 것으로 나타났다. Gursøy 등(2009)은 GCF 샘플을 이용하여 Polymerase chain reaction (PCR)을 시행한 결과, *Prevotella nigrescens*균의 농도는 임신기에 나타나는 치은염과 연관이 있다고 주장하였다. 또한,

Carrillo-de-Albornoz 등(2010)은 임신성 치은염과 *P. gingivalis*는 유의한 연관성이 있다고 보고하였고, *P. gingivalis*와 *P. intermedia*간에 유의한 상관성이 있는 것으로 나타났다. 그런데, Adriaens 등(2009)은 20명의 임부를 대상으로 임신 12주, 28주, 36주, 출산 후 4주 및 6주에 GCF 샘플을 채취하여, checkerboard DNA-DNA hybridization 방법으로 총 37종의 치주병원균을 분석한 결과, 임신기간에 17개 치주병원균의 농도는 감소하였으나, *P. gingivalis*와 *T. forsythia* 농도는 임신 12주차의 치은출혈과 연관성이 있는 것으로 나타났다고 보고하였다. 또한, Figuero 등(2010)은 48명의 임부와 28명의 임신하지 않은 여성을 대상으로 타액과 GCF 샘플을 이용하여 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)를 시행한 결과, 염증과 연관된 단백질면역물질인 interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )와 prostaglandin-E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)의 농도는 임신 여부간의 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다고 보고하였다. 우리나라 임부를 대상으로 수행한 분자생물학적 연구는 2010년에 보고된 하 등의 연구가 유일한데, 임부의 GCF 샘플을 이용하여 real-time PCR을 수행한 결과, 치주염이 있는 임부에서 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*의 양이 치주염이 없는 임부에서 보다 유의하게 많은 것으로 나타났다. 임신기 치주조직 변화와 관련한 분자생물학적 연구는 그 수가 적고, 연구설계 및 연구대상 등 방법론적 차이가 큼에 따라 결과가 상이하게 나타나는 것으로 조사되었다.

결론적으로 여러 역학 연구를 통해서 임신기에는 임신하지 않은 경우보다 치은염 발현이 더욱 높게 나타나는 것으로 조사되었다. 또한 임신성 치은염이 발현된 부위에서 일부 치주병원균의 농도가 높게 나타났다. Liefv 등(2004)은 치주병원균이 치주조직에 감염 되었을 경우, 치주조직 부착상실이 나타나는데 이것은 임신하지 않은 경우보다 임신하였을 때 더욱 빠르게 진행될 수 있으므로, 임신기에는 치은염 뿐만 아니라 치주염 발생 위험도 함께 증가할 것이라고 주장하였다. 따라서 임부를 대상으로 치은염증 뿐만 아니라 치주조직 부착상실도 평가할 수 있는 전향적 연구를 시행하여, 임신으로 인한 치주염의 발생 위험도 평가가 충분히 이루어져야 할 것이다.

## 2. 조산 및 저체중아 출산과 자간전증에 대한 역학적 특성

### 1) 조산(Preterm birth)

조산(Preterm birth)은 영유아 사망의 75% 이상을 차지하고 있으며, 조산아의 경우는 신경계 발달 이상, 호흡기계 질환, 심혈관 이상, 간질, 심각한 학습장애의 위험을 높이는 것으로 알려져 있어, 공중보건의 대표적인 문제 중 하나이며(Khader and Taani, 2005; McCormick, 1985; Kramer, 1987), 저출산으로 인한 인구구성의 급격한 변화를 겪고 있는 우리나라에서는 더욱 심각한 문제라 할 수 있다. 세계보건기구에 의하면, 제태연령이 37주 미만인 경우를 조산으로 분류하고 있다(WHO, 1984). 더욱 세분화하면, 28주 이전에 출산하는 경우를 extreme prematurity으로 지칭하며, 전체 조산의 약 5%를 차지한다. 또한 28-31주 사이에 출산하는 경우를 severe prematurity라고 지칭하며 전체 조산의 약 15%를 차지하는 것으로 알려져 있다. 또한 32-33주는 moderate prematurity로써 약 20%를 차지하며, 34-36주에 출산하는 경우를 near term으로 분류하며, 전체 조산의 60-70%를 차지하는 것으로 보고되고 있다(Goldenberg et al., 2008).

세계보건기구의 2013년 보건통계에 의하면, 전 세계적으로 조산율은 약 11.0%로 나타난다고 보고되었으며, 지역별로 미국에서 12-13%, 유럽 지역에서 6.0%, 기타 선진국에서는 5-9% 수준으로 나타난다고 하였고, 상대적으로 아시아에서는 조산율이 다른 지역에 비해 낮게 나타난다고 보고하였다. 국내 조산율은 심 등(1993)에 의하면 1985년 7.2%에서 1992년에는 14.4%로 증가하였다는 보고가 있으며, 구(2005)는 우리나라 전체 출생신고 자료를 바탕으로 1995년부터 2003년까지 조산율 추이를 조사한 결과, 1995년 4.3%에서 2003년 10.0%로 증가하였다고 보고하였다. 또한, 2008년 아동종합실태조사에 따르면, 0-2세에서의 조산율은 9.7%로 나타나(보건복지부, 2008), 전반적으로 약 10% 정도로 보고되고 있다.

조산은 다음의 3가지 경우에 발생하게 된다(Tucker et al., 1991).

- (1) 모체나 태아의 원인으로 인한 제왕절개 또는 유도분만
- (2) 온전한 양막을 가진 모체에서의 자연조산
- (3) 조기양막파열

모체나 태아의 원인으로 인한 조산은 전체 조산 중에 30-35% 정도 차지하며, 자연조산인 경우는 40-45%, 조기양막파열은 30-35% 차지하는 것으로 알려져 있다(Tucker et al., 1991). 일반적으로 모체나 태아의 원인으로 인한 조산 이외의 2가지 경우를 자연조산(Spontaneous preterm birth)으로 일컫는데, 온전한 양막을 가진 모체에서의 자연조산은 대부분 백인 여성에서 많이 나타나는 것으로 보고되지만, 조기양막파열은 흑인 여성에서 많이 나타나는 것으로 보고되고 있다.

조산과 연관된 모체의 위험요인은 사회경제적 수준이나 교육 수준이 낮은 경우, 모체 나이가 너무 어리거나 너무 많은 경우로 꼽히지만, 이러한 모체의 인구사회학적 요인이 조산에 어떤 경로로 영향을 미치는지는 확실하게 규명되지 않았다(Brett et al., 1997; Thompson et al., 2006). 또한, 신체활동과 관련해서 장시간 일하거나, 스트레스 상황에서 격렬한 신체노동을 하는 경우, 조산의 위험이 높아질 수 있다고 알려져 있다(Launer et al., 1990). 임신기간 동안의 영양상태도 조산에 주요한 요인으로 고려되는데, 영양 상태를 체질량지수(body mass index, BMI)로 표현하였을 때, 모체나 태아의 원인으로 인한 조산군에서는 BMI에 따른 차이가 없으나, 자연조산군에서는 체질량지수가 낮을수록 조산의 위험도가 높아지는 것으로 알려져 있다(Hendler et al., 2005). Neggers와 Goldenberg (2003)는 모체가 마른 경우에 전반적인 혈류량의 감소와 함께 자궁으로 전달되는 혈류량도 감소될 것이고, 이런 경우 감염에 더욱 취약해지기 때문에 자연조산이 많이 발생될 것이라고 주장하였다. 또한 과거에 조산을 경험하였던 여성의 15-50%에서 조산이 다시 발생하는 것으로 알려져 있어, 과거의 조산경험은 조산의 또 다른 위험요인 중의 하

나로 여겨지는데, Mercer 등(1999)은 조산한 여성의 경우, 다음 임신에서 조산을 경험할 위험이 2.5배 증가한다고 보고하였다. 흡연의 경우도 주요한 위험요인으로 고려되는데, 흡연하는 여성의 경우, 니코틴과 일산화탄소가 혈관수축에 강하게 작용하면서, 태반으로 가는 혈류량을 급격하게 감소시켜 태반에 손상을 일으키는 것으로 알려져 있다(Tracy et al., 1997). 또한 흡연은 전신적인 염증반응과 연관성이 있기 때문에 흡연과 조산이 연관성이 있는 것으로 보고되었다(Bermudez et al., 2000).

자연조산은 단일의 원인인자를 갖는 질환이 아니라, 여러 복합적인 위험요인을 갖는다. 조기양막파열은 37주 이전에 특정한 이유 없이 양막이 파열되는 것을 말하는데, 온전한 양막을 가진 모체에서의 자연조산과 고려되는 위험요인이 비슷한 것으로 알려져 있으며, 그 중 가장 주요한 원인은 자궁내 감염으로 꼽히고 있다. 하지만, 감염이라는 한 가지 요인이 원인이 되어 조산이 발생하는 것은 아니며, 이를 포함하여 인구사회학적 요인, 과거의 산과력, 신체활동, 영양상태, 자궁 및 태반의 허혈 또는 출혈, 자궁 과팽창, 스트레스 및 기타 면역반응 등의 복합적인 요인이 작용하는 것으로 알려져 있다(Romero et al., 2006). 반면 Goldenberg 와 Culhane(2005)은 조산의 위험요인들로 고려되는 것들은 모두 전신적인 염증 상태를 초래할 수 있기 때문에, 감염이나 염증반응을 증가시키는 경로가 조산을 증가시킬 것이라고 주장하였다.

Romero 등(2006)은 자궁내 감염이 조산을 초래하는 기구는 면역체계와 연관이 있다고 보고하였다. 특정 병원체에 감염되면, 염증반응과 함께, interleukin (IL)-8, IL-1 $\beta$  및 tumor necrosis factor (TNF) $\alpha$  와 같은 염증매개물질이 방출된다. 일반적으로 태아가 존재하는 양막강(amniotic cavity)은 미생물이 존재하지 않는 멸균상태이지만, Steel 등(2005)이 제왕절개를 시행한 여성의 70%에서 양막의 미생물을 확인하였다고 보고한 것과 같이, 양막에서는 미생물이 존재하는 것으로 알려져 있어, 미생물이 양막에 존재하다가 양막과 장막 사이 공간으로 확장되어, 양막강과



태아에게까지 도달하여 자궁내 감염을 발생시킨다고 요약할 수 있다. 이와 같이 자궁 내 감염이 발생하여, 특정 병원균의 내독소와 염증매개물질이 발생하면, 자궁을 수축시키는 기능을 하는 프로스타글란딘의 생산을 자극하는데, 이로 인하여 자궁이 수축되면서 태아를 싸고 있는 양막의 세포외 물질의 양을 감소시키면서 양막파열을 발생시켜 자연조산이 나타난다고 보고되었다(Romero et al., 2006; Goldenberg et al., 2000).

## 2) 저체중아 출산(Low birth weight)

저체중아 출산(Low Birth Weight, LBW)은 세계보건기구 정의에 의하면 출생 시 체중이 2,500g 미만인 경우를 말하며, 1,500g 미만인 경우에는 very low birth weight라고 지칭하고, 1,000g 미만인 경우에는 extremely low birth weight라고 지칭한다. 저체중아 출산율은 개발도상국이 19.0%, 선진국이 7.0% 수준으로 나타나며, 지역별로는 아시아가 22.0%, 유럽이 6.0%로 나타난다고 보고하였다(Kramer, 1987). 또한, 저체중아 출산의 80%는 아시아에서 발생하고 있는 것으로 조사되었다(Kramer, 1987). 국내 저체중아 출산율은 1996년 전국 64개 종합병원 출생아를 대상으로 한 조사에서 9.8%로 조사되었고(배 등, 1997), 2001년에서 2002년 사이에 기혼 직장여성을 대상으로 한 조사에서는 16.3%로 나타났다(한과 김, 2003).

저체중아 출산은 태아와 신생아 사망과 밀접하게 연관되어 있기 때문에 매우 주요한 공중보건문제로 꼽힌다. 만약 사망하지 않더라도 저체중아는 성장지연으로 인하여 뇌성마비, 시력저하, 청력저하, 뇌수종 등의 질환이 나타날 수 있는데, 출생 시 체중이 2,500g 이상으로 태어난 아이는 1,000명 중에 1-2명 정도가 뇌성마비에 이환되는 것으로 나타나지만, 제태연령이 23주, 출생체중이 500-600g으로 태어난 아이는 1,000명 중에 250명이 뇌성마비에 이환되는 것으로 보고되었다(Goldenberg and Culhane, 2007). Lorenz 등(1998)은 extremely low birth weight로 태어난

아이들의 생존율 및 이환질환에 대한 메타분석을 시행하였는데, 1975년부터 1995년 사이에 생존율은 증가하였으나, 뇌성마비와 같이, 태아시기에 성장지연으로 인한 문제들로 인한 질환 유병수준은 비슷하게 유지되었다고 보고하였다. 또한 Goldenberg 등(1998)은 5-10 percentile의 성장지연을 보인 아이들은 신경결손이 나타날 위험이 높아진다고 보고하였다. 최근에는 저체중아와 만성질환과의 연관성에 대한 연구가 진행되고 있는데, 저체중아로 태어난 아이들이 고혈압이나 당뇨, 심혈관계 질환에 쉽게 이환된다는 가설인데, 일부 역학연구가 시행되고 있으나, 명확한 연관성을 확인하기 위한 중재연구는 아직 미흡한 실정이다(Barker, 1999).

임신 기간 중 태아의 체중은 제태기간과 태아성장률 2가지로 결정되기 때문에, 저체중아로 출생한 태아는 조산이었거나, 발육부전으로 인하여 제태연령에 비해 작은 신생아, 부당경량아(small for gestational age, SGA)인 경우일 것이다(Kramer, 1987). 조산은 앞서 제시된 것과 같이 제태연령 37주 미만에 출생한 경우를 말하고, SGA는 임신기간 동안의 발육부전이 나타남으로써 제태연령 당 정상적으로 고려되는 태아무게를 기준으로 했을 때 10 percentile 미만인 경우를 말한다(Williams et al., 1982). 임신기간 동안의 태아 발육부전의 원인은 부적절한 영양상태, 임신 전 BMI, 흡연 등으로 요약되며(Kramer, 2003), 이는 모체의 영양상태와 매우 밀접한데, 최근 많은 연구들에서 마른 여성이 임신 하였을 경우, 평균 체중의 여성보다 태아에게서 발육지연이 나타날 위험이 매우 높아진다고 보고하였다(Neggers and Goldenberg, 2003; Wen et al., 1990). 반면, 과체중 여성이 임신하였을 경우에는 저체중아 출산의 위험은 낮아지지만, 오히려 임신성 고혈압이나 자간전증과 같은 임신 합병증 발생 위험이 높아질 수 있다고 보고하였다.

### 3) 자간전증(Preeclampsia)

자간전증(preeclampsia)은 임신 20주 이후에 고혈압과 함께 단백뇨가 나타나는 임신 특이성 질환으로 발병률이 약 2-8% 정도로 보고되고 있다(Villar et al., 2004; Dolea and AbouZahr, 2003). 자간전증의 증상 및 심도는 다양하게 나타나, 부종, 두통, 시력장애, 복통, 꾀뇨, 경련 등이 나타날 수 있으며, 심한 경우에는 혈소판 수치 감소, 간 효소 수치 상승, 태아발육지연, 폐부종까지 나타날 수 있다(Von Dadelszen and Magee, 2002; Trogstad et al., 2001; Odegard et al., 2000; Walker, 2000). 더욱이 자간전증은 모체의 사망에까지 이르게 할 수 있는 질환이므로, 여성에게 매우 주요한 임신과 관련한 공중보건문제라고 할 수 있다.

자간전증은 과거에 자간전증 발병 경험이 있는 여성에서 재발할 위험이 높게 나타나며, 임신 전 고혈압이나 당뇨, 신장질환, 비만과 같은 전신질환과도 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고되었다(Von Dadelszen and Magee, 2002; Trogstad et al., 2001; Odegard et al., 2000; Walker, 2000). 또한 18세 이전의 임신 또는 40세 이후의 임신에서도 자간전증 발생이 높게 나타나는 것으로 보고되었다. 자간전증은 가족력으로도 영향을 받는데, 부모님의 가족 중 자간전증 발생 경험이 있는 경우나 가족 중 고혈압이나 당뇨가 있는 경우, 심장질환이 있는 경우에 자간전증 발생 위험이 높아진다고 알려져 있다. 한편, 흡연의 경우는 오히려 자간전증의 발생 위험을 낮추는 것으로 보고되고 있다(England et al., 2002).

자간전증의 발병 원인에 대해서는 아직까지 정확하게 밝혀진 바는 없지만, 발병기구는 태반 형성과 밀접한 관련이 있다고 보고되고 있다(Wang et al., 2009). 정상적으로 태반이 형성될 때는 cytotrophoblast stem cell에 의하여, 영양막세포가 형성되고, 이 세포가 모체의 나선동맥으로 침투하여 small-caliber resistance vessel에서 high-caliber capacitance vessel로 변화되는데, 이러한 변화로써 태아의 적절한 성장을 위한 영양분을 공급하게 해주는 역할을 한다. 혈관이 형성되는 과정

동안에 영양막세포는 epithelial phenotype에서 endothelial phenotype으로 변화하게 된다. 한편 영양막세포가 endothelial phenotype으로 변화가 나타나지 않아, 태반에 연결된 모체의 나선동맥이 얇은 상태로 남아있게 되어, 태반 및 태아로의 혈류 공급 장애가 발생하게 되면, 자간전증이 발생하는 것으로 알려져 있다(Lam et al., 2005). 이러한 경우, 태아 및 태반의 혈류공급 장애 뿐만 아니라, 이차적으로 혈관 내피의 기능 장애가 발생하여 모체의 여러 장기에 손상을 야기시킬 수도 있다(Wang et al., 2009; Lockwood et al., 2011). 또한 태아 역시 태반 혈류의 감소로 인하여 발육 부전, 태아의 저산소증, 자궁 내 태아사망이 발생할 수 있다.

일반적으로 정도의 자간전증을 갖는 여성은 별도의 증상이 없는 경우가 대부분이지만, 중증 자간전증에 이환된 경우나, 혈압이 지나치게 높은 여성의 경우에는 간이나 신장, 뇌, 혈액응고체계 뿐만 아니라 태반 및 태아에도 악영향을 미칠 수 있어, 손상된 태반을 통하여 혈액이 적절하게 공급되지 않게 되면, 태아에게는 발육부전이 발생할 수 있다. 이런 경우, 모체나 태아의 원인으로 조산이 나타나게 된다. 앞서 기술하였듯이 자간전증의 증상은 부종, 두통, 시력장애, 복통, 단백뇨 등 증상 및 심도가 다양하게 나타나지만, 이런 증상과 함께 경련(발작)이 함께 동반되는 경우, 자간증(eclampsia)으로 정의한다(Villar et al., 2004). 더불어, 간 기능 장애, 용혈증상, 혈소판감소를 동반하였을 경우, 헬프증후군(HELLP syndrome)으로 정의 내린다(Villar et al., 2004). 자간증이나 헬프증후군이 발생하면 자간전증에 이환된 경우보다 모체의 사망 위험이 급격히 증가하므로, 진단이 내려지는 즉시 임신을 종료해야 하는데, 임신 종료 후에는 이러한 증상이 비교적 신속하게 완화되는 것으로 알려져 있다(Duley, 2009). 모체 사망의 10-15%는 자간전증과 자간증으로 인한 것으로 알려져 있는데, 자간전증 및 자간증으로 인한 사망률은 선진국과 개발도상국 사이에서 차이가 거의 없는 것으로 나타났다(Khan et al., 2006).

자간전증은 모체의 건강을 악화시키고, 조산을 일으키며, 심각한 경우 태아를 사망에까지 이르게 하지만 자간전증의 심리학적인 후유증에 대한 연구는 매우 미흡한 상태이다. 하지만, 자간전증으로 인하여 조산하게 되는 경우 외상 후 스트레스 장애에 이환될 위험이 높아질 수 있다는 보고가 있으나(Engelhard et al., 2002), 자간전증이나 자간증이 산후 우울증에 어떠한 영향을 미치는지는 명확하게 입증되지 않았다.

자간전증은 모체의 건강 악화 뿐만 아니라, 태반에도 영향을 미칠 수 있어, 태아의 발육에 문제를 일으킬 수 있다. Kramer 등(2000)은 SGA로 태어나는 태아의 약 12% 정도가 자간전증으로 인한 것이라고 보고하였고, Hewitt 과 Newnham(1988)은 조산아의 1/5 정도가 자간전증으로 인한 것이라고 보고하였다. 또한 개발도상국에서는 사산 또는 신생아가 사망하는 경우의 25% 정도가 자간전증 및 자간증으로 인한 것이라고 보고되었다(Walker, 2000). 자간전증으로 인하여 모체의 혈압이 매우 높거나, 자간전증이 중증으로 나타나거나, 자간증이 나타난 경우에 태아의 건강은 모체에 경도의 자간전증이 나타난 경우보다 더욱 악화될 수 있는데, 이런 경우 호흡기계 질환, 신생아 황달, 수유장애, 저혈당증, 발작 등이 나타날 수 있어, 병원에서의 집중적인 치료가 요구된다(Duley, 2009).

### 3. 치주염이 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 영향을 미치는 병리학적 기구

1891년 Willoughby D. Miller가 구강 내에서 나타나는 감염 및 염증 반응은 국소적으로만 진행되는 것이 아니라, 여러 단백질면역물질로 인하여 전신으로 이행될 수 있다고 주장한 이래로, 치주염과 전신질환간의 연관성에 대한 연구가 매우 활발하게 진행되었다. 그 결과, 여러 역학연구에서 심혈관계 질환, 당뇨, 대사증후군, 골다공증 등 전신질환이 치주염과 연관성이 있다고 보고되었다(Seymour et al., 2007; Beck et al., 1996; Hung et al., 2003; Janket et al., 2003; Mealey and Oates, 2006; Khader et al., 2008). 뿐만 아니라, 조산 및 저체중아 출산, 자간전증 발생도 치주염과 연관성이 있다는 보고와 함께 역학연구 및 분자생물학적 연구가 활발하게 진행되었으나, 이와 관련된 병리학적 기구는 명확하게 입증되지 않았다(Madianos et al., 2013). 하지만, 몇몇 연구에서 치주병원균에 의한 감염을 방어하기 위하여 발생하는 국소적인 염증반응산물, 치주병원균 또는 병원체의 내독소가 혈류로 들어가 전신적인 염증반응을 나타나게 한다고 보고하였다. 따라서 치주염이 조산 및 저체중아 출산이나 자간전증 발생에 작용하는 기구는 아래 3가지 가설로 압축할 수 있다(Madianos et al., 2013).

- (1) 치주병원균(periodontal pathogens)이 태아태반단위(fetoplacental unit)로 이동하여 직접적인 오염을 야기한다.
- (2) 치주병원균의 내독소인 지질다당체(lipopolysaccharide, LPS)가 혈류를 통하여 태아태반단위에 작용한다.
- (3) 치주병원균으로 인하여 염증반응을 일으킨 염증 치주조직에서 발생된 염증매개물질(inflammatory mediators), IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>가 태아태반단위에 작용한다.

정상적인 임신과 출산 과정에서는 시간이 지날수록 양수 내  $\text{PGE}_2$ 와  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ 와 같은 염증매개물질의 농도가 증가하게 되는데, 일정 기준치에 도달하면, 양막이 파열되고, 자궁경부가 열리면서 분만 과정이 시작된다(Haram et al., 2003). 정상적인 분만 과정에서는 염증매개물질로 인하여 분만이 시작되고, 각 과정에 염증매개물질이 역할을 하게 되는데, 외부로부터 감염이나 염증 반응이 일어나게 되면, 정상적인 분만시기보다 이른 시기에 분만 과정이 시작되어, 조산 및 저체중아 출산이 나타날 수 있다.

치주병원균은 숙주의 면역반응과 만성염증반응을 초래할 수 있는데, 이러한 특성으로 인해 전신질환의 위험요인으로 제기되면서, 치주조직에서의 만성염증반응인 치주염과 자간전증이 관련성이 있을 수 있다는 가설이 제기되었다. Boggess 등(2003)은 급성 치주염(acute periodontitis)이 있는 임부의 경우, 치주병원균이 태아태반단위에 직접적으로 작용하여, 태반에 염증반응을 일으키고 이로 인하여 산화적 스트레스(oxidative stress)가 발생하여 태반 손상(placental damage) 또는 혈관 내피 기능장애(endothelial dysfunction)를 야기시켜, 임신성 고혈압과 단백뇨가 나타나는 자간전증이 발생할 수 있다는 가설을 제기하였고, Lockwood 등(2011)도 염증반응에 의하여 활성화된  $\text{IL-1}\beta$ 나  $\text{TNF-}\alpha$ 가 탈락막(Decidua) 내에서 증가하고, 이로 인하여 MCPs (monocyte chemoattractant protein)와 대식세포(macrophage)가 증가함으로써, 태반 혈관형성 부전 및 저산소증이 일어나, 자간전증이 발생할 것이라는 가설을 제기한 바 있다.

#### 4. 치주염과 자간전증과 조산 및 저체중아 출산간의 연관성

##### 1) 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간의 연관성

Willoughby D. Miller(1891)의 focal infection theory가 주창된 이래로, 치주염과 전신질환 간의 연관성에 대한 보고가 많이 있었는데, 치주염과 조산 및 저체중아 출산간의 연관성 연구는 1994년 Collins 등에 의하여 처음 시작되었다. Collins 등(1994)은 치주염의 원인균인 *P. gingivalis*를 새끼를 밴 햄스터의 피하에 감염시킨 경우, 태어난 새끼의 체중이 20% 감소되었다고 보고하였다. 뿐만 아니라, 전신염증의 상태를 나타내는 지표인  $\text{TNF-}\alpha$ 와  $\text{PGE}_2$ 가 감염된 부위와 양수에서 높게 나타났다고 보고하여, 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간에 연관성이 있을 수 있다는 가능성을 처음 보고하였다.

그 이후로 Offenbacher 등(1998)은 조산한 모체에서 *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*의 농도가 높게 나타났다고 보고하였고, Mitchell-Lewis 등(2001)은 정상분만군과 조산 및 저체중아 출산군 간의 치은열구액 내 12가지 치주병원균 (*Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Eubacterium nodatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *Streptococcus intermedius*, *Eikenella corrodens*, *F. nucleatum*, *T. forsythia*, and *Treponema denticola*) 농도를 비교한 결과, *T. forsythia*와 *C. rectus*의 농도가 정상군보다 조산군에서 더 높은 수준으로 나타났다고 보고하였다. 또한, Madianos 등(2001)도 모체의 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간의 연관성을 확인하기 위하여, 15종의 치주병원균을 분석하였는데, *C. rectus*와 *P. intermedia*가 조산군에서 더 많이 나타났다고 보고하였다. 그런데 Buduneli 등(2005)은 환자-대조군 연구에서 12종의 치주병원균의 농도를 비교하였는데, *A. actinomycetemcomitans*군과 *P.*



*nigrescens*균은 오히려 조산 위험을 낮추는 것으로 나타났고, *C. rectus*와 *P. micros*는 조산 위험을 높이는 것으로 나타났으며, 다른 병원체는 두 군간 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.

또한 조산 및 저체중아 출산 간의 연관성을 확인하기 위한 역학연구도 활발히 이루어졌는데, 1996년 Offenbacher 등은 18-34세의 124명 산모를 대상으로 환자-대조군 연구를 수행한 결과, 치주염이 있는 산모에서 조산 및 저체중아를 출산할 위험이 약 7.9배 높게 나타났다고 보고하였다. 1998년 Dasanayake는 100명의 산모를 대상으로 환자-대조군 연구를 수행하였는데, CPITN으로 치주염을 조사하였을 때, 치주염이 있는 산모에서 저체중아를 출산할 위험이 1.1배 높아진다고 보고하였으나, 유의하지 않았다고 보고하였다. 이후로 2000년대에 들어서, 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간의 연관성을 확인하기 위한 수많은 역학연구가 진행되었다.

치주염과 조산 및 저체중아 출산간의 연관성을 확인하기 위한 환자-대조군 연구결과는 Table 1-1과 같이, 유의한 연관성이 있다고 보고한 연구에서 치주염이 있을 경우, 조산 및 저체중아를 출산할 위험이 약 2배에서 6배까지 높아지는 것으로 보고되었으나, 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간에는 유의한 연관성이 없다는 보고도 많았다. Davenport 등(2002)은 영국에서 236명의 조산 및 저체중아를 출산한 산모와 507명의 정상출산을 한 산모를 대상으로 환자-대조군 연구를 수행한 결과, 두 군간 치주낭 깊이의 차이가 나타나지 않아, 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간에는 유의한 연관성이 없다고 보고하였다. 또한, 영국 산모를 대상으로 한 Moore 등(2004b), 터키의 Buduneli 등(2005), 독일의 Noack 등(2005), 덴마크의 Skuldbol 등(2006), 브라질 산모를 대상으로 한 Gomes-Filho 등(2006)과 Vettore 등(2008), 프랑스에서 Nabet 등(2010)의 연구에서 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간에는 유의한 연관성이 없는 것으로 나타나, 치주염을 조산 및 저체중아 출산의 위험요인이 아니라고

보고하였다. 또한, 우리나라에서 수행된 환자-대조군 연구에서도 치주염과 자연조산간의 유의한 연관성이 없다고 보고하였다(Ryu et al., 2010). 한편, Goepfert 등(2004)은 제태연령 32주 전에 조산이 나타난 59명의 산모를 대상으로 환자-대조군 연구를 수행한 결과, 치주염이 있는 경우 조산할 위험이 3.4배 높아진다고 보고하였으며, Radnai 등(2006)은 헝가리 산모를 대상으로 연구를 수행한 결과, 오즈비가 3.3으로 나타났다고 보고하였다. Siqueira 등(2007)은 브라질의 조산 및 저체중아를 출산한 1,305명과 정상 분만한 1,042명의 산모를 대상으로 대규모 환자-대조군 연구를 수행하였는데, 치주염이 있는 경우, 조산할 위험성이 1.8배, 저체중아를 출산할 위험이 1.7배 높아진다고 보고하였다.

원인적 연관성을 확인할 수 있는 코호트 연구에서도 치주염이 조산 및 저체중아 출산의 위험요인으로 작용한다는 결과도 많았으나, 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간의 연관성을 확인할 수 없었다는 연구결과도 있었다(Table 1-2). Jeffcoat 등(2001)은 1,313명의 임부를 대상으로 전향적 코호트 연구를 수행한 결과, 치주염이 있는 임부의 경우, 37주 이전에 조산할 위험이 4.5배, 35주 이전에 조산할 위험이 5.3배, 32주 이전에 조산할 위험이 7.1배 높아지는 것으로 나타났다고 보고하면서, 치주염은 조산의 독립적인 위험 요소라고 결론지었다. 하지만, Moore 등(2004a)은 영국의 임부 3,738명을 대상으로 코호트 연구를 수행한 결과, 조산 및 저체중아 출산과 치주염은 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다고 보고하였다.

환자-대조군 연구 및 코호트 연구 결과를 요약하였을 때, 조산의 경우는 연구마다 상이한 결과가 나타났을 뿐만 아니라 동일 지역, 인종에 따라서도 연구결과가 매우 상이하게 나타났다. 한편, 저체중아 출생은 연구설계 및 방법에 따라 결과가 다르게 나타났으나, 대체적으로 코호트 연구에서 치주염이 있는 경우 저체중아를 출산할 위험비가 2-3배 높아지는 것으로 나타났다.

## 2) 치주염과 자간전증 발생간의 연관성

치주염은 병원체의 감염에 의하여 숙주의 면역반응과 만성염증반응을 초래할 수 있는데, 이러한 특성으로 인하여 전신질환의 위험요인으로 제기되면서, 최근에는 치주조직에서의 만성염증반응인 치주염과 자간전증이 관련성이 있을 수 있다는 가설이 제기되었다. 가설이 제기된 이후로, 자간전증과 치주염간의 연관성을 확인하고자 수 개의 환자 대조군 연구가 수행되었다. 연구결과는 Table 1-3과 같이, 터키(Canakci et al., 2004), 콜롬비아(Contreras et al., 2006), 브라질(Cota et al., 2006; Siqueira et al., 2008; Moura et al., 2012), 네델란드(Kunnen et al., 2007), 한국(Ha et al., 2011)에서 수행된 대부분의 연구에서 치주염과 자간전증은 혼동변수(confounder)와 독립적으로 유의한 연관성이 있는 것으로 나타나, 치주염에 이환된 임부에서 자간전증 발생 위험이 최소 1.5배에서 최고 7.9배까지 높다고 보고된 바 있으나, 요르단(Khader et al., 2006)과 캐나다(Taghzouti et al., 2012)에서 이루어진 연구에서는 두 질환 간에 유의한 연관성을 확인하지 못하였다. 질병과 위험요인 간 인과적 연관성에 대하여, 환자 대조군 연구에서 야기되는 바이어스를 배제하고 가장 높은 수준의 근거를 제공할 수 있는 역학 연구 설계인 코호트 연구는 많은 비용과 시간이 소요되는 연구설계의 어려움으로 인하여 미국과 인도에서만 연구결과가 보고되었다. Boggess 등(2003)은 1,115명의 건강한 임부를 대상으로 수행한 전향적 코호트 연구에서는 임신기에 급성 치주염이 발생한 임부에서 자간전증이 발생할 위험이 2배 높게 나타났다고 보고하였고, Kumar 등(2013)은 340명의 인도 임부를 대상으로 한 코호트 연구에서 치주염이 있는 경우, 자간전증이 발생될 위험이 7.5배 높게 나타나는 것으로 보고하였다. 또한, 치주염이 자간전증에 미치는 영향을 확인하기 위하여 수행된 Conde-Agudelo 등(2008)의 메타분석 결과, 임신기에 치주염이 있는 임부는 치주염이 없는 임부에 비해 자간전증이 발생할 위험이 76% 높게 나타났다고 보고하였다.

지금까지 보고된 역학연구에서 결과가 다르게 나타나는 것은 표본 수, 혼돈변수 및 치주염의 정의가 모두 다르기 때문인데, Siqueira 등(2008)은 환자-대조군 연구에서 임상적 치주조직 부착상실정도가 4.0 mm 이상인 부위가 많을수록, 치주탐침 후 출혈조직의 비율이 높을수록, 자간전증에 이환될 가능성이 높아진다고 보고하였고, Contreras 등(2006)은 자간전증과 치주염간의 연관성이 정도 치주염(incipient periodontitis)보다 중등도 치주염(moderate or severe periodontitis)에서 더욱 높게 나타난다고 보고하였다. 이와 같이 치주염을 어떻게 정의하느냐에 따라 위험비가 다르게 나타나지만, 일부 연구를 제외하면 치주염과 자간전증 발생 간에는 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다.

치주병원균과 자간전증 발생 간의 연관성에 대해서 Boggess 등(2003)은 임신 중에 치주염이 있는 경우, 치주병원균이 태아태반단위에 작용하여 이로 인하여 태반에 부정적인 영향을 미치는 동시에 자간전증이 발생할 것이라는 가설을 제시하였는데, 자간전증 산모군과 대조 산모군 사이의 치은연하 세균막 내 치주병원균의 분포를 확인한 연구에서 *P. gingivalis*와 *T. forsythia*가 대조산모군보다 자간전증산모군에서 더욱 많이 나타났다고 보고하였다(Contreras et al., 2006). 또한 Kunnen 등(2007)은 자간전증산모군과 대조산모군의 치은열구액 내 치주병원균의 분포를 확인하였는데, 파괴성 치주염(destructive periodontitis)의 미생물 표지자로 알려진 *Micromonas micros*가 대조산모군보다 자간전증산모군에서 더 많이 나타났다고 보고하였다. Barak 등(2007)은 자간전증 산모와 대조 산모의 태반을 대상으로 real-time PCR로 정량분석하여 주요 치주병원균으로 고려되는 *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* 및 *T. denticola*의 분포를 확인한 결과, 6가지의 병원체가 자간전증 산모의 태반에서 대조 산모보다 모두 유의하게 높게 나타났다고 보고하였다.

[Table 1-1] Periodontal disease and preterm birth / low birth weight : case-control study (continued)

Author (year)	Nation	Sample size (cases/controls)	Definition of case	Definition of Periodontitis	Outcomes	Conclusions
Davenport et al (2002)	UK	236 / 507	PLBW (infants < 37 wks and weighting < 2,500g)	Mean of PD (mm)	NSD	No evidence for an association between PLBW and periodontal disease
Goepfert et al (2004)	USA	59 / 80	PTB (early spontaneous preterm birth at less than 32 wks)	CAL > 5 mm in any one sextant	aOR: 3.4 (1.5-7.7)	Women with early spontaneous preterm birth are more likely to have severe periodontal disease
Radnai et al (2004)	Hungary	41 / 44	PTB (preterm premature rupture of membranes or spontaneous preterm labour; < 37 wks) and/or < 2,500g)	PD $\geq$ 4 mm at one more site and bleeding on probing at $\geq$ 50% of the teeth	aOR: 5.5 (1.7-17.3)	Periodontitis can be regarded as an important risk factor for PTB
Moore et al (2004)	UK	48 / 82	PTB (at less than 37 wks)	Mean of PD (mm) cut-off value: 2.25 mm	NSD	No association between periodontal disease and PTB
Moore et al (2005)	UK	61 / 93	PTB (at less than 37 wks)	Number of sites with PD $\geq$ 5 mm	NSD	No association between periodontal disease and PTB
Buduneli et al (2005)	Turkey	53 / 128	PLBW (infants < 37 wks and/or weighting < 2,500g)	Number of sites with PD $\geq$ 4 mm	NSD	No statistically significant differences between the cases and controls with regard to the periodontal parameter
Jarjoura et al (2005)	USA	83 / 120	PTB (at less than 37 wks) LBW (weighting < 2,500g)	CAL $\geq$ 3 mm at 5 and more sites	PTB - aOR: 2.8 (1.0-7.5) LBW - NSD	Periodontitis is independently associated with PTB
Noack et al (2005)	Germany	59 / 42	PLBW (infants < 37 wks and weighting < 2,500g)	Proportion of sites with CAL $\geq$ 3 mm	NSD	Periodontitis was not a detectable risk factor for PLBW
Molitero et al (2005)	Brazil	76 / 75	LBW (< 2,500g and < 37 wks)	PD $\geq$ 4 and CAL $\geq$ 3 mm at 4 and more sites	aOR: 3.5 (1.2-10.4)	Periodontitis was considered a risk indicator for LBW
Bosnjak et al (2006)	Croatia	17 / 64	PTB (preterm premature rupture of membranes or spontaneous preterm labour; < 37 wks)	CAL $\geq$ 4 mm at 60% of the sites	aOR: 8.1 (2.7-45.9)	Periodontal disease represents a strong, independent, and clinically significant risk factor for PTB
Radnai et al (2006)	Hungary	77 / 84	PTB (preterm premature rupture of membranes or spontaneous preterm labour; < 37 wks and/or < 2,500g)	PD $\geq$ 4 mm at one more site and bleeding on probing at $\geq$ 50% of the teeth	aOR: 3.32 (1.64-6.69)	Chronic localized periodontitis could lead to PTB
Skuldbol et al (2006)	Denmark	21 / 33	PTB (at less than 35 wks)	Proportion of sites with PD $\geq$ 4 mm	NSD	No association between PTB and periodontitis
Wood et al (2006)	Canada	151 / 100	PTB (spontaneous preterm birth at less than 35 wks)	Proportion of sites with CAL $\geq$ 3 mm	NSD	No evidence that clinical periodontal disease is associated with spontaneous PTB

PLBW, Preterm Low Birth Weight; PTB, Preterm Birth; LBW, Low Birth Weight; PD, Pocket Depth; CAL, Clinical Attachment Loss.

[Table 1-1] Periodontal disease and preterm birth / low birth weight : case-control study

Author (year)	Nation	Sample size (cases/controls)	Definition of case	Definition of Periodontitis	Outcomes	Conclusions
Gomes-Filho et al (2006)	Brazil	44 / 177	PLBW (< 37 wks and < 2,500g)	CAL $\geq$ 3 mm or 5 mm	NSD	No association between periodontal status and PLBW
Gomes-Filho et al (2007)	Brazil	102 / 200	PLBW (< 37 wks and < 2,500g)	At least four teeth with one or more sites with a PD $\geq$ 4 mm, with CAL $\geq$ 3 mm at the same site	aOR: 2.1 (1.3-3.4)	There was an association between periodontal disease and PLBW
Bassani et al (2007)	Brazil	304 / 611	LBW (< 2,500g) PLBW (< 37 wks and < 2,500g)	At least three sites from different teeth with CAL $\geq$ 3 mm	NSD	Do not support the association between periodontal disease and LBW, PLBW
Siqueira et al (2007)	Brazil	1,305 / 1,042	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g)	At least four teeth with one or more sites with a PD $\geq$ 4 mm, with CAL $\geq$ 3 mm	PTB - aOR: 1.77 (1.12-2.59) LBW - aOR: 1.67 (1.11-2.51)	Maternal periodontitis is associated with an increased risk for PTB and LBW
Vettore et al (2008)	Brazil	50 / 66	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g) PLBW (< 37 wks and/or < 2,500g)	PD $\geq$ 4, 5, 6 mm CAL $\geq$ 3, 4, 5, 6 mm PD $\geq$ 4 mm and CAL $\geq$ 3 mm	NSD	Maternal periodontal disease was not associated with having preterm low birth weight babies
Khader et al (2009)	Jordan	148 / 438	PLBW (< 37 wks and < 2,500g)	Proportion of CAL $\geq$ 3 mm	34.5% in cases and 16.3% in controls (p < 0.001)	The extent and severity of periodontal disease appeared to be associated with increased odds of PLBW delivery
Cruz et al (2009)	Brazil	164 / 384	LBW (< 2,500g)	At least four teeth with one or more sites with a PD $\geq$ 4 mm, with CAL $\geq$ 3 mm and bleeding of probing at same site	aOR: 2.3 (1.1-4.6)	Association between periodontal disease and LBW (among mothers with low education levles)
Nabet et al (2010)	France	1,108 / 1,094	PTB (< 37 wks; spontaneous preterm birth, preterm premature rupture of membranes)	PD $\geq$ 4 mm and CAL $\geq$ 3 mm on the same site on four or more teeth	NSD	Periodontitis was not associated with spontaneous preterm birth or preterm premature rupture of membranes or with the other causes
Ryu et al (2010)	Korea	59 / 113	PTB (< 37 wks; spontaneous preterm birth)	$\geq$ 2 teeth showed CAL > 3.5 mm	NSD	Clinical periodontal condition showed no association with PTB
Giannella et al (2011)	Italy	400 / 402	PTB (< 37 wks)	At least four teeth with one or more sites with a PD $\geq$ 4 mm, with CAL $\geq$ 3 mm at same site	aOR: 3.9 (2.1-6.1)	PTB is associated with periodontitis
Piscoya et al (2012)	Brazil	360 / 358	PTB (< 37 wks)	At least four teeth with one or more sites with a PD $\geq$ 4 mm, with CAL $\geq$ 3 mm at same site	aOR: 6.1 (3.0-12.2)	Periodontitis is strongly associated with PTB

PLBW, Preterm Low Birth Weight; PTB, Preterm Birth; LBW, Low Birth Weight; PD, Pocket Depth; CAL, Clinical Attachment Loss; NSD, No Statistical Difference.

[Table 1-2] Periodontal disease and preterm birth / low birth weight : cohort study (continued)

Author (year)	Nation	Sample size	Obstetrical parameters	Definition of Periodontitis	Outcomes	Conclusions
Jeffcoat et al (2001)	USA	1,313	PTB (< 37 wks, < 35 wks and < 32 wks)	CAL $\geq$ 3 mm at 3 and more sites	< 37 wks - aOR: 4.45 (2.16-9.18) < 35 wks - aOR: 5.28 (2.05 - 13.6) < 32 wks - aOR: 7.07 (1.70 - 27.40)	Periodontal disease is an independent risk factor for PTB
Mitchell-Lewis et al (2001)	USA	164	PLBW (< 37 wks and < 2,500g)	Mean of PD (mm)	NSD	No association between periodontal status and PLBW
Lopez et al (2002)	Chile	639	PTB (< 37 wks), PLBW (< 37 wks and < 2,500g)	$\geq$ 4 teeth with $\geq$ 1 site with PD $\geq$ 4 mm and with CAL $\geq$ 3 mm	PLBW - aRR: 3.5 (1.5-7.9) PTB - aRR: 2.9 (1.0-8.1)	Periodontal disease is an independent risk factor for both PTB and LBW
Romero et al (2002)	Venezuela	69	Birth weight / Gestational age	Russel index	Birth weight - r = -0.49, p < 0.01 Gestational age - r = -0.59, p < 0.01	Periodontal disease could be a clinically significant risk factor for PTB and LBW
Moore et al (2004)	UK	3,738	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g)	BOP, PD, CAL	NSD	There was no association between either PTB or LBW and periodontal disease
Dorbudak et al (2005)	Austria	36	PTB (< 37 wks)	PD > 5 mm	OR: 20.0 (2.0-201.7)	Periodontitis is a significant risk factor of PTB
Lunardelli and Peres (2005)	Brazil	449	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g)	at least one site with PD $\geq$ 3.5 mm	PTB - aOR: 2.6 (1.0 - 6.9) LBW - NSD	No association found between maternal periodontal disease and LBW
Marin et al (2005)	Brazil	152	Infant mean weight	BOP $\geq$ 5% and two or more sites with CAL $\geq$ 6 mm, with PD $\geq$ 5 mm	Healthy - 3,588 $\pm$ 531.8 Periodontitis - 3092.6 $\pm$ 592.9 (> 25 years; p = 0.02)	Periodontal disease is statistically associated with a reduction in the infant birth weight among older than 25 years
Oittinen et al (2005)	Finland	130	PTB (< 37 wks)	$\geq$ 1 sites with CAL $\geq$ 1 mm, with PD $\geq$ 4 mm	aOR: 5.5 (1.4-21.2)	Strong association between periodontal disease and PTB
Rajapakse et al (2005)	SriLanka	227	PLBW (< 37 wks and < 2,500g)	Plaque scores, Bleeding scores, Pocket depth	NSD	Periodontal disease is not a significant risk factor for PLBW
Meurman et al (2006)	Finland	207	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g)	Community Periodontal Index	NSD	No association between poor dental health and delivery complications
Farrell et al (2006)	UK	1,793	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g)	Mean of PD	NSD	There was no association between periodontitis and PTB or LBW
Offenbacher et al (2006)	USA	1,020	PTB (< 37 wks and < 32 wks)	$\geq$ 15 sites with PD > 4 mm	< 37 wks - RR: 1.6 (1.1-2.3) < 32 wks - RR: 2.4 (1.1-5.2)	Maternal periodontal disease increases relative risk for PTB

PLBW, Preterm Low Birth Weight; PTB, Preterm Birth; LBW, Low Birth Weight; BOP, Bleeding of Probing; PD, Pocket Depth; CAL, Clinical Attachment Loss.

[Table 1-2] Periodontal disease and preterm birth / low birth weight : cohort study

Author (year)	Nation	Sample size	Obstetrical parameters	Definition of Periodontitis	Outcomes	Conclusions
Boggess et al (2006)	USA	1,017	Small-for-gestational age	$\geq 1$ sites with $\geq 4$ mm PD with BOP	RR: 2.3 (1.1-4.7)	Periodontal disease early in pregnancy is associated with delivery of a small-for-gestational age infant
Santos-Pereira et al (2007)	Brazil	124	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g)	At least one of six sites with CAL $\geq 1$ mm and BOP in the same site	PTB - aOR: 4.9 (1.9-12.8) LBW - aOR: 4.2 (1.3-13.3)	Chronic periodontitis is strongly associated with PTB and LBW
Toygar et al (2007)	Turkey	3,576	Birth weight, weeks of gestation	CPITN	The mean birth weight and weeks of gestation decreased as the CPITN level increased (p < 0.001)	Maternal periodontitis may be a risk factor for an adverse pregnancy outcome
Saddki et al (2008)	Malaysia	472	LBW (< 2,500g)	$\geq 4$ site with PD $\geq 4$ mm and CAL $\geq 3$ mm at the same site with BOP	aRR: 3.84 (1.34-11.05)	Pregnant women with periodontitis are at a significantly higher risk of delivering LBW infants
Mobeen et al (2008)	Pakistan	1,152	PTB (< 32 wks)	$\geq 3$ teeth with PD $\geq 3$ mm	NSD	There was no association between periodontitis and PTB
Agueda et al (2008)	Spain	1,096	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g) PLBW (< 37 wks and < 2,500g)	$\geq 4$ teeth with $\geq 1$ site with PD $\geq 4$ mm and CAL $\geq 3$ mm at the same site	PTB - aOR: 1.77 (1.08-2.88) LBW, PLBW - NSD	A modest association was found between periodontitis and PTB but not between periodontitis and LBW or PLBW
Srinivas et al (2009)	USA	786	PTB (< 37 wks)	$\geq 3$ teeth with CAL $\geq 3$ mm	NSD	There was no association between periodontitis and PTB
Rakoto-Alson et al (2010)	Madagascar	204	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g)	at least 3 sites from different teeth with CAL $\geq 4$ mm	The rates of periodontitis PTB - 78.6% / Full-term - 8.6% LBW - 77.3% / Normal weight - 16.5% (p < 0.001)	The strong association among periodontitis, PTB and LBW
Vogt et al (2010)	Brazil	327	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g)	at least 4 sites with CAL $\geq 4$ mm	PTB - RR: 3.47 (1.62-7.43) LBW - RR: 2.93 (1.36-6.34)	Periodontal disease was a risk factor for PTB and LBW
Al Habashneh et al (2013)	Jordan	277	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g) PLBW (< 37 wks and < 2,500g)	Percent of sites with CAL $\geq 5$ mm	PTB - aOR: 1.09 (1.06-1.12) LBW - aOR: 1.09 (1.06-1.12) PLBW - aOR: 1.13 (1.08-1.18)	There was an association between periodontitis and PTB, LBW, PLBW
Kumar et al (2013)	India	340	PTB (< 37 wks), LBW (< 2,500g)	CAL and PD $\geq 4$ mm in one or more sites	PTB - aOR: 2.72 (1.30-5.68) LBW - aOR: 3.03 (1.53-5.97)	There was a significant association between periodontitis and adverse pregnancy outcomes

PLBW, Preterm Low Birth Weight; PTB, Preterm Birth; LBW, Low Birth Weight; BOP, Bleeding of Probing; PD, Pocket Depth; CAL, Clinical Attachment Loss.



[Table 1-3] Periodontal disease and preeclampsia

Author (year)	Nation	Sample size	Definition of Periodontitis	Outcomes	Conclusions
Case-control study		(cases/controls)			
Canakci et al (2004)	Turkey	41 / 41	$\geq 4$ teeth with $\geq 1$ site with PD $\geq 4$ mm and CAL $\geq 3$ mm at the same site	aOR: 3.47 (1.07-11.95)	Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for the development of PE
Contreras et al (2006)	Colombia	130 / 243	$\geq 2$ sites with PD $\geq 4$ mm, CAL $\geq 4$ mm and BOP	aOR: 3.0 (1.91-4.87)	Chronic periodontal disease was significantly associated with PE in pregnant women
Khader et al (2006)	Jordan	115 / 230	Percentage of sites with CAL $\geq 3$ mm, PD $\geq 4$ mm, 3 mm	NSD	Do not support the hypothesis of an association between periodontal parameters and PE
Cota et al (2006)	Brazil	109 / 479	$\geq 4$ teeth with $\geq 1$ site with PD $\geq 4$ mm and CAL $\geq 3$ mm at the same site	aOR: 1.88 (1.1-3.0)	Maternal periodontitis was determined to be associated with an increased risk of PE
Kunnen et al (2007)	Netherlands	17 / 35	$\geq 15$ sites with PD $\geq 4$ mm and BOP	aOR: 7.9 (1.9-32.8)	A recent history of early-onset PE have a worse periodontal condition
Siqueira et al (2008)	Brazil	125 / 375	$\geq 4$ teeth with PD $\geq 4$ mm and CAL $\geq 3$ mm at the same site	aOR: 1.52 (1.01-2.29)	Maternal periodontitis is a risk factor associated with PE
Ha et al (2011)	Korea	16 / 48	Localized : 2 - 3 teeth with CAL $\geq 3.5$ mm Generalized : $\geq 4$ teeth with CAL $\geq 3.5$ mm	L - aOR: 4.79 (1.02-29.72) G - aOR: 6.60 (1.25-41.61)	PE could be associated with the maternal periodontal condition
Taghzouti et al (2012)	Canada	92 / 245	$\geq 4$ sites with PD $\geq 5$ mm and CAL $\geq 3$ mm at the same site	NSD	Do not support the hypothesis of an association between periodontal disease and PE
Moura et al (2012)	Brazil	284 / 290	$\geq 4$ teeth with $\geq 1$ site with PD $\geq 4$ mm and CAL $\geq 3$ mm at the same site	aOR: 8.60 (3.92 - 18.88)	Periodontitis was a risk factor for PE
Cohort study					
Bogges et al (2003)	USA	1,115	$\geq 15$ sites with PD $\geq 4$ mm (progression: $\geq 2$ mm or more)	aOR: 2.4 (1.1-5.3) (aOR: 2.1 (1.0-4.4))	Active maternal periodontal disease during pregnancy is associated with an increased risk for the development of PE
Shetty et al (2010)	India	130	CAL $\geq 3$ mm	aOR: 5.78 (2.41-13.89)	Periodontitis may be associated with an increased risk of PE
Kumar et al (2013)	India	340	$\geq 1$ site with PD $\geq 4$ mm	aOR: 7.48 (2.72-22.42)	Maternal periodontitis is associated with an increased risk of PE

PE, Preeclampsia; BOP, Bleeding of Probing; PD, Pocket Depth; CAL, Clinical Attachment Loss.

## 제 2 절 연구 필요성

치주염은 조산 및 저체중아 출산, 자간전증 발생과 연관성이 있을 수 있다는 가설이 제기된 이후로 이들 간의 연관성을 확인하기 위한 많은 역학연구 및 분자생물학적 연구가 수행되었으나, 명확한 관련성이 입증되지 못하고 있으며, 국내에서 수행된 연구도 2000년에 최 등이 종합병원 산부인과에 입원한 분만 전후 산모 100명을 대상으로 치주질환 정도와 치은연하 세균막의 미생물 분포를 조산의 과거력과 연구기간 중 출산의 조산여부에 따라 조사 분석하여 보고한 연구와 2010년 Ryu 등이 수행한 환자-대조군 연구 외에는 거의 연구가 이루어지지 않은 실정이며, 치주염과 자간전증 발생간의 연관성에 대한 연구도 Ha 등(2011)의 환자 대조군 연구 이외에는 수행된 바 없다.

치주조직 감염이 조산 및 저체중아 출산, 임신기의 자간전증 발생의 위험요인으로 확정되기 위해서는 보다 높은 수준에서 인과관계를 입증할 수 있는 엄격하게 설계된 연구가 추가적으로 수행될 필요가 있는데, 지금까지 진행된 역학연구들이 우리나라와 유전적 문화적 배경이 다른 서구나 남미에서 주로 이루어졌고, 우리나라에서 진행된 연구가 거의 없다는 점을 고려할 때, 우리나라 임부의 생물학적 특성이 반영된 역학연구의 수행이 필요하다. 또한 기존 연구마다 치주염의 정의가 다르며, 치주병원균을 주요 설명요인으로 고려하지 않아, 치주염이 조산 및 저체중아 출산과 자간전증 발생에 영향을 미치는 병리학적 기구를 입증하는데 한계가 있다.

따라서 자간전증과 조산 및 저체중아 출산 예측을 위한 타당도 높은 치주염 기준을 제시하고, 치주염 이환여부와 치주병원균을 모두 고려하여 치주조직상태를 평가하며, 임부의 치주조직상태가 조산 및 저체중아 출산, 임신기의 자간전증 발생에 미치는 영향을 확인하기 위하여 전향적 코호트 연구의 수행이 필요하다.

### 제 3 절 연구 목적

- 자간전증과 조산 및 저체중아 출산 예측을 위한 타당도 높은 치주염 기준을 제시하고자 함.
- 임부에서 나타난 치주염이 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향을 확인하고자 함.
- 치주병원균이 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향을 확인하고자 함.
- 치주염 이환 상태와 치주병원균 양을 모두 고려한 결합 치주지표를 활용하여, 임부의 치주조직상태가 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향을 확인하고자 함.

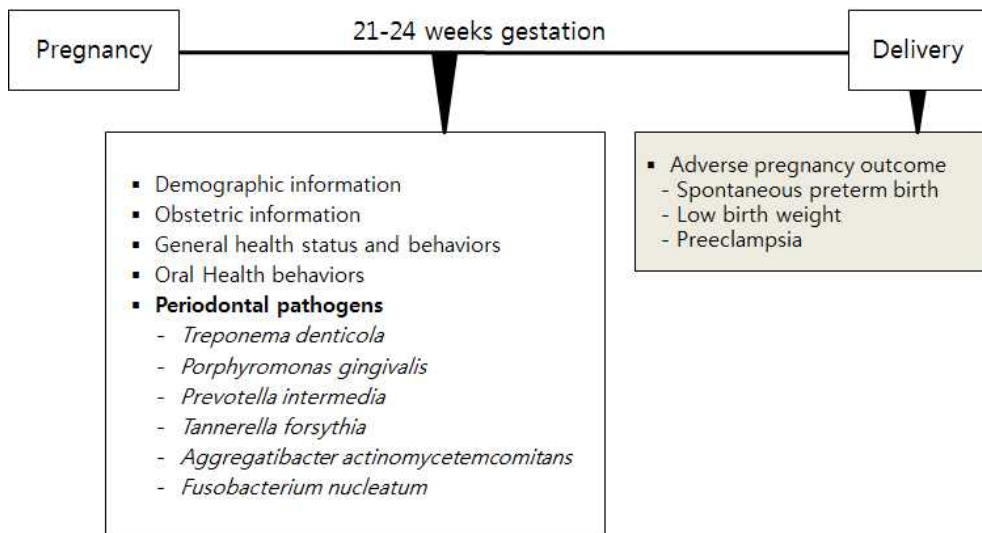
## 제 2 장

### 연 구 대 상 및 방 법

## 제 1 절 연구설계 및 대상

### 1. 연구설계

본 연구는 병원기반 전향적 코호트 연구 (Hospital based prospective cohort study)로써, 서울대학교 병원 의학연구윤리심의위원회의 승인 후에 진행하였으며(No. H-0808-003-252), 연구수행기간은 2009년 3월부터 2013년 6월까지였다. 연구수행과정은 아래 Figure 2-1과 같이, 서울대학교 병원 산과에 정밀초음파 수진을 위해 내원한 제태연령 21-24주 임부를 대상으로 설문조사와 치주조직검사 및 치면열구액 채취를 수행하였고, 분만한 이후에는 산과력, 전신질환여부 및 조산 및 저체중아 출산, 자간전증 발생 여부를 산과 전공의에게 전달받았다.



[Figure 2-1] Flow chart of this prospective cohort study

## 2. 연구대상

본 연구의 대상자는 서울대학교 병원 산과에 정밀초음파를 수진하러 온 제태연령 21-24주의 임부 중에서 연구 참여시기에 임신 전 고혈압, 당뇨, 간염, 감염질환 등 전신적인 질환이 없으며, 본 연구에 대한 설명을 듣고 참여에 동의한 임부를 대상으로 하였다. 구체적인 연구대상자 선정 기준은 아래와 같았다.

- 1) 25-40세 임부
- 2) 자연치아수가 20개 이상인 임부
- 3) 단일태아를 임신한 임부
- 4) 조산 위험 군으로 항생제 치료를 받지 않은 임부
- 5) 연구 참여 시기에 자간전증에 이환되지 않은 임부
- 6) 흡연경험이 없는 임부

## 3. 표본 수 추정

치주염과 조산 간의 연관성 확인을 위한 표본 수는 1종 오류 0.05, 검정력 0.8, 치주염이 없는 대상자 내 조산률을 기존 연구(Ryu et al., 2010)에 따라 30%로 가정하고, 치주염과 조산 간의 위험비를 2.0으로 가정하여(Offenbacher et al., 2006) 산출한 결과, 치주염이 있는 노출군은 적어도 48명이 필요하다고 계산되었다. 또한 추적조사 시, 10%의 결측율을 가정한다면, 53명이 필요하다. 우리나라 25-40세 여성의 치주염 유병률을 약 20%로 가정한다면, 53명의 노출군을 확보하기 위해 총 265명의 연구대상자가 필요하다고 산출되었다. 또한 저체중아 출산의 경우도 조산율 및 치주염과의 위험비가 비슷하게 보고되므로 조산과 동일한 가정에서 표본수를 추정하여, 265명의 연구대상자가 필요하다고 산출하였다.

치주염과 자간전증간 연관성 확인을 위한 표본 수는 1종 오류 0.05,

검정력 0.8, 치주염이 없는 대상자 내 자간전증의 유병률을 기존 연구 (Ha et al., 2011)에 따라 10%로 가정하고, 치주염과 자간전증 발생간 위험비를 3.0으로 가정하여 산출한 결과, 치주염이 있는 노출군은 적어도 51명이 필요하다고 계산되었다. 또한 추적조사 시, 10%의 결측율을 가정한다면, 56명이 필요하다. 우리나라 25-40세 여성의 치주염 유병률을 약 20%로 가정한다면, 56명의 노출군을 확보하기 위해 총 280명의 연구대상자가 필요하다고 산출되었다. 결과적으로 우리 연구의 대상자는 총 283명으로 그 중에서 67명이 치주염을 갖는 것으로 나타났고, 216명에서 치주염이 없는 것으로 나타났다.

## 제 2 절 연구방법

### 1. 설문조사

설문조사는 자기기입방식으로 진행되었으며, 문항은 임신 전과 임신 중의 운동정도, 임신 전의 흡연 및 음주경험, 임신 전 1년 이내와 임신 중의 치면세마 수진경험, 임신 전의 키 및 몸무게로 구성되었다. 운동은 '하지않음', '일주일에 1-2회', '일주일에 3회 이상'으로 조사하였고, 임신 전의 음주경험은 '하지않음', '한달에 1-2회', '일주일에 1-2회'로, 임신 전 1년 이내와 임신 중의 치면세마 수진경험은 '있음'과 '없음'의 이분형 척도로 조사하였다. 또한 구강건강행태를 확인하고자 보조구강위생용품인 치실 및 치간솔의 사용여부를 면접방식으로 조사하였으며, 대상자가 사용빈도를 정확히 이야기하며, 본인의 구강건강관리를 위하여 정기적으로 사용한다고 응답한 경우와 매일은 아니지만 가끔 사용한다고 응답한 경우를 모두 사용군으로 분류하였고, 사용경험이 없는 임부는 비사용군으로 분류하였다. 임신 전의 키 및 몸무게로 신체질량지수(Body Mass Index, BMI)를 산출하여, 세계보건기구 및 대한비만학회의 기준에 따라, 저체중(<18.5), 정상(<23.0), 과체중 이상( $\geq 23.0$ )으로 분류하였다(WHO, 2000).

### 2. 치주조직 부착상실 검사

치주조직 부착상실 검사는 교육훈련을 받은 검사자 2인이 시행하였다. 치주조직 부착상실 검사는 제 3대구치와 제 2대구치의 원심부분을 제외한 모든 치아의 근심협측, 중앙협측, 원심협측, 원심설측, 중앙설측, 근심설측의 여섯부위에 대하여 수행하였고, 15 mm까지 측정이 가능한 치주탐침(University of North Carolina No.15 probe, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA)을 이용하여 임상적 치주조직 부착상실정도(Clinical periodontal



attachment loss, CAL)를 측정하였다. 검사자 2인의 임상적 치주조직 부착상실정도에 대한 조사자간 일치도는 0.822로 나타났다.

### 3. 전신질환 이환여부 및 산과관련 정보

설문조사법으로 조사하기 어려운 임부의 전신질환 이환여부 및 산과 관련 정보는 서울대학교병원 산과의 외래기록으로부터 제공받았다. 치주조직 부착상실 검사를 완료한 임부의 병록번호와 이름을 산과 전공의에게 전달하면, 전공의는 해당 임부의 고혈압, 당뇨, 빈혈, 심혈관계질환, 간질환, 천식, 사구체신염, 비뇨생식기계 감염 등의 전신질환 기록을 조사하였고, 산과관련 정보로써 첫아이 출산 여부, 첫아이 분만 시 연령, 과거 조산 및 유산 경험, 분만 시 제태연령 및 태아 체중 및 분만 시 특이사항을 조사하여 해당 연구팀으로 전달하였다.

### 4. 조산 및 저체중아 출산과 자간전증

조산은 분만 시 제태연령이 37주 미만인 경우로, 모체나 태아의 원인이 아닌 온전한 양막을 갖은 모체에서의 자연조산이 일어난 경우나 조기 양막파열로 자연조산이 발생한 경우를 정의하였고, 저체중아 출산은 출산 시 태아 체중이 2,500g 미만인 경우로 정의하였다. 또한 자간전증은 본 연구에 참여한 이후 고혈압(수축기 140 mmHg, 이완기 90 mmHg 이상)과 단백뇨(+1 on random urine)가 동반된 경우로 정의하였다.

### 5. 치면열구액 채취 및 치주병원균 정량분석

치주조직 부착상실 검사 시에 임상적 치주조직 부착상실정도가 가장 크게 나타나는 2군데 부위를 격리하여 치은연상 세균막을 제거한 후, 건조시키고 멸균된 페이퍼 포인트(#20) 2개를 각 부위의 치은열구에 20초간 집어넣어 치은열구액을 채취하였다. 치은열구액을 채취한 페이퍼 포

인트는 멸균된 Phosphate Buffer Solution 200  $\mu$ l가 담긴 튜브에 넣어 정량분석 실험 전까지  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다.

정량분석을 시행할 치주병원균은 치주병의 주요 원인균으로 고려되는 *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* 및 *F. nucleatum*로 정하였고, 여섯 가지 병원체의 DNA 검출을 위하여, 보관하였던 검체를 얼음 위에서 녹인 후 13,000g에서 10분간  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 원심 분리하여 세균 pellet을 얻었다. 1.5 ml e-tube에 protease K (Blood mini 50, QIAGEN, Valencia, CA, USA)를 20  $\mu$ l 담고, 같은 e-tube에 세균 샘플을 담았다. 또한, Buffer AL (Blood mini 50, QIAGEN, Valencia, CA, USA) 200  $\mu$ l를 e-tube에 담아서 혼합한 후, 10분 동안  $56^{\circ}\text{C}$  hot plate를 이용하여 열을 가하고 세정 과정을 거쳐서 각 세균의 순수 DNA를 추출한 뒤, Deep-freezer에 보관하였다.

Real-time PCR을 수행하기 위하여 1  $\mu$ l의 DNA와 10 $\mu$ l의 1 $\times$ SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> (Perfect Real Time, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), 그리고 각각 10 nM 농도의 sense와 antisense primer (Table 2-1)가 포함된 20 $\mu$ l 반응 혼합액을 96-well plate (MicroAMP optical 96-well reaction plate and optical caps, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)에 분주한 후, 초기  $94^{\circ}\text{C}$ 에서 2분, 또한  $94^{\circ}\text{C}$ 에서 15초간, 치주병원균 별 annealing 온도에서 15초간, 그리고  $72^{\circ}\text{C}$ 에서 33초간 반응회로를 40회 반복하여, thermocycling program으로 real-time PCR을 수행하였다. 수행 후 모든 데이터는 ABI PRISM 7300 software (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 분석하였다.

**[Table 2-1] Species-specific primer and annealing temperatures for real-time PCR**

Bacteria	Sequences of the primers	Annealing temperature (°C)
<i>P. gingivalis</i>	5'-TGC AAC TTG CCT TAC AGA GGG-3' 5'-ACT CGT ATC GCC CGT TAT TC-3'	61
<i>P. intermedia</i>	5'-AAT ACC CGA TGT TGT CCA CA-3' 5'-TTA GCC GGT CCT TAT TCG AA-3'	61
<i>A. actinomy-cetemcomitans</i>	5'-CTT ACC TAC TCT TGA CAT CCG AA-3' 5'-ATG CAG CAC CTG TCT CAA AGC-3'	60
<i>F. nucleatum</i>	5'-CGG GAG GCA GCA GTG GGG AAT-3' 5'-TTG CTT GGG CGC TGA GGT TC-5'	68
<i>T. forsythia</i>	5'-ATT GAA ATG TAG ACG ACG GAG AGT-3' 5'-TTA CCT GTT AGC AAC TGA CAG TCA-3'	58
<i>T. denticola</i>	5'-TAA TAC CGA ATG TGC TCA TTT ACA T-3' 5'-TCA AAG AAG CAT TCC CTC TTC TTC TTA-3'	58

## 6. 통계분석

모든 자료는 전산으로 입력하였고, 통계학적 유의수준은 0.05로 정하였으며, PASW 통계 패키지 (Version 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다.

조산 및 저체중아 출산과 자간전증 발생에 있어 가장 타당한 치주염 기준을 선정하기 위해, 임상적 치주지표에 대한 평가는 3 mm 이상, 4 mm 이상, 5 mm 이상, 6 mm 이상의 임상적 치주조직 부착상실정도가 나타난 부위의 수에 대한 receiver operating characteristic (ROC) curve 분석을 시행하여 area under the curve (AUC)를 산출하였고, AUC가 가장 큰 기준에 대하여 민감도 및 특이도가 가장 높은 부위의 수를 산출하

여 치주염 기준을 선정하였다. 또한 세균학적 치주지표를 선정하기 위하여, 주요 치주병원균으로 고려되는 *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* 및 *F. nucleatum*의 치은열구액 내 DNA 양에 대한 분포를 확인하였다. 세균학적 치주지표는 로그(log)값으로 변환한 DNA 양에 대한 75 percentile에 해당하는 값을 cut-off value로 선정하여 치주병원균의 양이 ‘많다’와 ‘적다’의 이분형 척도로 변환하여 활용하였다. 치주염 이환여부와 치주병원균 척도를 결합한 결합치주지표를 이용하여, 임신기간 중 치주조직상태가 조산 및 저체중아 출산, 자간전증 발생에 미치는 영향을 확인하였다. 제시된 치주지표를 기준으로 치주염에 이환된 노출군과 비노출군 간의 연령, 산과관련 특성, 전신건강상태 및 행태, 구강건강상태 및 행태의 차이는 범주형 자료의 경우 chi-square test, 정규분포인 연속형 자료는 independent samples t-test로 검정하였다. 치주염과 조산 및 저체중아 출산, 자간전증 발생간의 연관성을 확인하기 위하여, 다변량 로지스틱 회귀분석법(multivariable logistic regression)을 이용하여 분석하였고, 최종 분석모형의 공변량은 입력방법(entering procedure)에 의하여, 연령, 임신 전 체질량지수, 임신 전 음주, 임신 중 운동, 치실 또는 치간솔 사용, 조산 경험 및 분만방법으로 선정하였다.

## 제 3 장

### 연 구 결 과

## 제 1 절

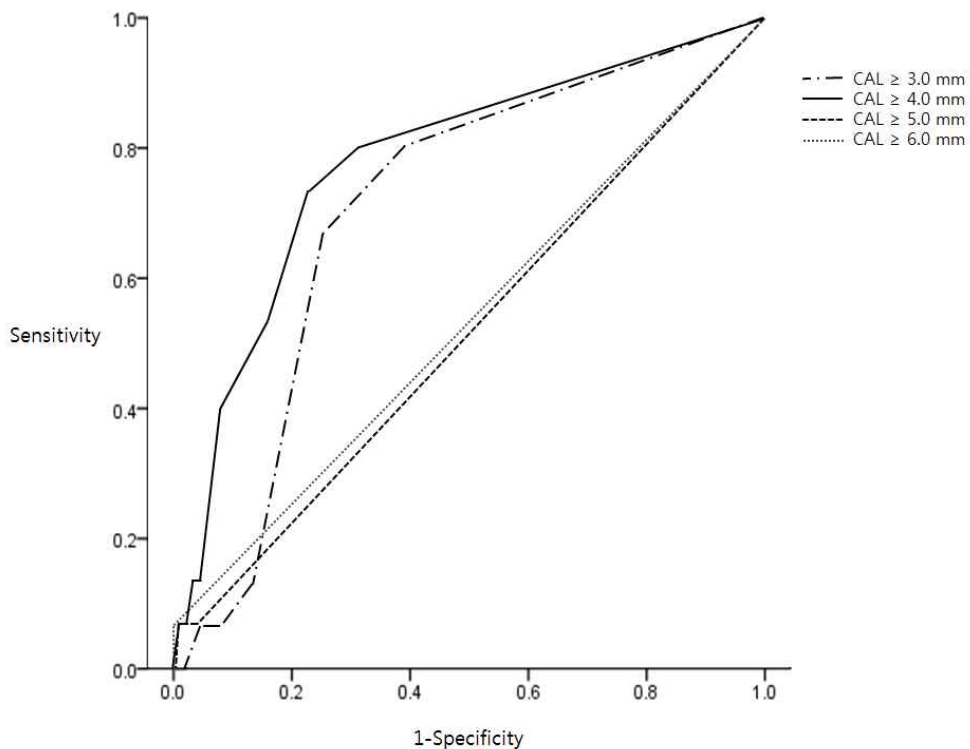
### 자간전증과 조산 및 저체중아 출산을 예측하기 위한 치주염 기준

자간전증과 조산 및 저체중아 출산을 예측하기 위한 임상적 치주지표를 제시하기 위하여, 3 mm 이상, 4 mm 이상, 5 mm 이상, 6 mm 이상의 임상적 치주조직 부착상실정도가 나타난 부위의 수에 대한 ROC curve 분석을 시행하여 AUC를 산출한 결과, 조산 및 저체중아 출산을 예측하기 위한 치주염 기준에 대한 ROC curve 분석에서는 AUC가 모두 0.5 이하로 나타나, 타당한 결과를 제시하지 못하였다. 한편 자간전증 발생에 있어서는 Figure 3-1과 같이, 임상적 치주조직 부착상실정도가 4.0 mm 이상인 부위 수에 대한 AUC가 0.776으로 가장 높게 나타났다(Table 3-1). 또한, 임상적 치주조직 부착상실정도가 4.0 mm인 부위가 2개 이상 나타난 경우를 치주염 기준으로 가정하였을 때, 민감도는 0.733, 특이도는 0.774로 나타났다(Table 3-2). 따라서 비정상적 임신과 출산을 예측하기 위한 가장 타당도 높은 임상적 치주지표는 치주조직 부착상실정도가 4.0 mm 이상 나타난 부위가 2개 이상인 경우인 것으로 조사되었다. 또한 세균학적 치주지표는 주요 치주병원균으로 고려되는 *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* 및 *F. nucleatum*의 치은열구액 내 DNA 양에 대한 분포를 확인하였다. 세균학적 치주지표는 75 percentile에 해당하는 값을 cut-off value로 선정하여 치주병원균의 양이 ‘많다’ 와 ‘적다’ 의 이분형 척도로 변환하였다.

임상적 치주지표와 세균학적 치주지표를 활용하여, 임상적 치주염 상태 및 치주병원균의 양을 모두 고려한 결합 치주지표를 다음 4가지로 제시하였다: (1) 임상적으로 치주염에 이환된 상태이면서, 치주병원균의 양이 많은 경우, (2) 임상적으로 치주염에 이환된 상태이지만, 치주병원균

의 양이 적은 경우, (3) 임상적으로 치주염에 이환된 상태가 아니지만, 치주병원균의 양이 많은 경우, (4) 임상적으로 치주염에 이환된 상태가 아니면서, 치주병원균의 양도 적은 경우

임상적 치주지표로 정의된 치주염의 이환여부와 치주병원균의 양은 Table 3-3과 같이, 치주염이 있는 67명의 임부 중에서 *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* 및 *T. denticola*의 양이 많다고 나타난 임부는 약 50% 정도로 나타났고, 치주염이 없는 임부 중에서 치주병원균의 양이 적다고 나타난 임부는 약 90% 정도로 매우 높게 나타났다.



[Figure 3-1] ROC curve analysis for clinical periodontal parameters

**[Table 3-1] Area under the curve of clinical periodontal parameters**

	CAL $\geq$ 3 mm	CAL $\geq$ 4 mm	CAL $\geq$ 5 mm	CAL $\geq$ 6 mm
AUC	0.706	0.776	0.514	0.533

AUC, area under the curve; CAL, Clinical attachment loss.

**[Table 3-2] Sensitivity and specificity of clinical periodontal parameters**

	$\geq$ 1 site	$\geq$ 2 sites*	$\geq$ 3 sites*	$\geq$ 4 sites*
Sensitivity	0.800	0.733	0.533	0.400
Specificity	0.678	0.774	0.836	0.911

\*two or more sites with attachment loss  $\geq$  4.0 mm, not on the same tooth.



**[Table 3-3] Clinical and bacterial periodontal parameters**

Amount of periodontal pathogens	Clinical periodontal parameter (CAL $\geq$ 4.0 mm, $\geq$ 2 sties)	
	Yes (n=67)	No (n=216)
<i>P. gingivalis</i>		
High	44 (62.0)	27 (38.0)
Low	23 (10.8)	189 (89.2)
<i>P. intermedia</i>		
High	38 (52.8)	34 (47.2)
Low	29 (13.7)	182 (86.3)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>		
High	41 (45.6)	49 (54.4)
Low	26 (13.5)	167 (86.5)
<i>F. nucleatum</i>		
High	46 (47.4)	51 (52.6)
Low	21 (11.3)	165 (88.7)
<i>T. forsythia</i>		
High	38 (45.2)	46 (54.8)
Low	29 (14.6)	170 (78.7)
<i>T. denticola</i>		
High	41 (45.6)	49 (54.4)
Low	26 (13.5)	167 (86.5)

The data was presented by number(%).

CAL, Clinical attachment loss.

## 제 2 절

### 임상적 치주지표와 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성

임상적 치주지표의 기준에 따라 임상적 치주조직 부착상실정도가 4.0 mm 이상인 부위가 2군데 이상인 상태를 치주염이 있다고 정하였을 때, 치주염이 있는 임부와 건강한 치주상태를 갖는 임부간의 인구학적 특성 및 건강행태의 차이는 Table 3-4와 같이, 임신 전 과체중 또는 비만인 경우는 치주염이 있는 임부군에서 32.8%로 치주염이 없는 임부군의 12.5%보다 유의하게 높았으며( $p<0.001$ ), 임신 전에 음주를 하지 않았다고 응답한 비율은 치주염이 없는 임부군에서 54.6%로 치주염이 있는 임부군 49.3%보다 유의하게 높았다( $p=0.011$ ). 치주염 여부에 따른 구강건강상태 및 치과의료 이용행태는 Table 3-5와 같이, 임신 전 또는 임신 중 치면세마 경험율은 차이가 없었으나, 정기적인 치실 또는 치간솔 사용율은 치주염이 없는 임부에서 39.4%로 유의하게 높았다( $p=0.006$ ). 과거 조산경험은 Table 3-6과 같이, 치주염이 있는 임부군에서 35.8%로 치주염이 없는 임부군의 20.8%보다 유의하게 높았다( $p=0.013$ ).

출산결과에 있어서 치주염에 따른 자연조산을 및 저체중아 출산율은 유의한 차이가 없었으나, 자간전증 발생은 치주염이 있는 임부군에서 13.4%로 나타나, 치주염이 없는 임부군의 1.9%보다 유의하게 높았다( $p<0.001$ , Table 3-7). 치주염과 조산 및 저체중아 출산, 자간전증 발생간의 연관성은 Table 3-8과 같이, 치주염이 있는 임부의 경우, 치주염이 없는 경우보다 자간전증이 발생할 위험성이 5.15배 높은 것으로 나타났다 (95% Confidence Interval[CI]: 1.36-19.48).

**[Table 3-4] Demographic characteristic and health behaviors between periodontitis and no periodontitis groups**

	Total	Periodontitis (n=67)	No periodontitis (n=216)	p-value
Age (range)*	32.82±3.36 (25 - 40)	33.34±3.41 (25 - 40)	32.65±3.34 (26 - 40)	0.142
Body Mass Index				
Low weight	50 (17.7)	12 (17.9)	38 (17.6)	<0.001
Normal	184 (65.0)	33 (49.3)	151 (69.9)	
Overweight / Obesity	49 (17.3)	22 (32.8)	27 (12.5)	
Drinking before pregnancy				
No	151 (53.4)	33 (49.3)	118 (54.6)	0.011
1 to 2 times a month	104 (36.7)	21 (31.3)	83 (38.4)	
≥ 1 to 2 times a week	28 (9.9)	13 (19.4)	15 (6.9)	
Weekly exercise before pregnancy				
No	176 (62.2)	42 (62.7)	134 (62.0)	0.995
1 to 2 times	73 (25.8)	17 (25.4)	56 (25.9)	
≥ 3 times	34 (12.0)	8 (11.9)	26 (12.0)	
Weekly exercise during pregnancy				
No	155 (54.8)	40 (59.7)	115 (53.2)	0.064
1 to 2 times	89 (31.4)	14 (20.9)	75 (34.7)	
≥ 3 times	39 (13.8)	13 (19.4)	26 (12.0)	

Number(%) was presented except for age.

p-value was determined by chi-square test for categorical variables and by independent samples t-test for continuous variables.

\*Mean and standard deviation.

**[Table 3-5] Number of teeth and oral health behaviors between periodontitis and no periodontitis groups**

	Total	Periodontitis (n=67)	No periodontitis (n=216)	p-value
Number of teeth (range)*	27.55±1.10 (23 - 28)	27.55±0.94 (24 - 28)	27.55±1.15 (23 - 28)	0.969
Scaling within 1 year before pregnancy				
Yes	93 (32.9)	22 (32.8)	71 (32.9)	0.996
No	190 (67.1)	45 (67.2)	145 (67.1)	
Scaling during pregnancy				
Yes	25 (8.8)	7 (10.4)	18 (8.3)	0.594
No	258 (91.2)	60 (89.6)	198 (91.7)	
Floss or interdental brush				
Regular use	99 (35.0)	14 (20.9)	85 (39.4)	0.006
No	184 (65.0)	53 (79.1)	131 (60.6)	

Number(%) was presented except for number of teeth.

p-value was determined by chi-square test for categorical variables and by independent samples t-test for continuous variables.

\*Mean and standard deviation.

**[Table 3-6] Obstetric information between periodontitis and no periodontitis groups**

	Total	Periodontitis (n=67)	No periodontitis (n=216)	p-value
Age at first delivery (range)*	31.34±3.23 (24 - 40)	31.69±3.70 (25 - 39)	31.24±3.08 (24 - 40)	0.321
Delivery experience				
Yes	132 (46.6)	33 (49.3)	99 (45.8)	0.624
No	151 (53.4)	34 (50.7)	117 (54.2)	
History of preterm birth				
Yes	69 (24.4)	24 (35.8)	45 (20.8)	0.013
No	214 (75.6)	43 (64.2)	171 (79.2)	
History of abortion				
Yes	107 (37.8)	29 (43.3)	78 (36.1)	0.290
No	176 (62.2)	38 (56.7)	138 (63.9)	

Number(%) was presented except for age at first delivery.

p-value was determined by chi-square test for categorical variables and by independent samples t-test for continuous variables.

\*Mean and standard deviation.

**[Table 3-7] Pregnancy outcome between periodontitis and no periodontitis groups**

	Total	Periodontitis (n=67)	No periodontitis (n=216)	p-value
Gestational age (range)*	38.34±2.62 (24 - 41)	37.55±3.05 (25 - 41)	38.58±2.42 (24 - 41)	0.005
Birth weight (range)†	3121.14±603.31 (630 - 4210)	2972.53±690.07 (960 - 3870)	3167.23±567.63 (630 - 4210)	0.021
Spontaneous preterm birth				
Yes	13 (4.6)	3 (4.5)	10 (4.6)	0.959
No	270 (95.4)	64 (95.5)	206 (95.4)	
Low birth weight				
Yes	27 (9.5)	9 (13.4)	18 (8.3)	0.214
No	256 (90.5)	58 (86.6)	198 (91.7)	
Preeclampsia				
Yes	13 (4.6)	9 (13.4)	4 (1.9)	<0.001
No	270 (95.4)	58 (86.6)	212 (98.1)	

Number(%) was presented except for gestational age and birth weight.

p-value was determined by chi-square test for categorical variables and by independent samples t-test for continuous variables.

\*Mean and standard deviation.

**[Table 3-8] Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of periodontitis for adverse pregnancy outcomes**

Adverse pregnancy outcomes	Model 1	Model 2	Model 3
Spontaneous preterm birth	0.99 (0.26–3.74)	0.98 (0.25–3.91)	1.17 (0.27–5.06)
Low birth weight	1.82 (0.77–4.31)	1.48 (0.59–3.72)	1.54 (0.59–4.04)
Preeclampsia	<b>8.54</b> <b>(2.52–28.98)</b>	<b>6.30</b> <b>(1.72–23.06)</b>	<b>5.15</b> <b>(1.36–19.48)</b>

Model 1 was adjusted for age.

Model 2 was adjusted for age, BMI, obstetric history (history of preterm and delivery mode).

Model 3 was adjusted for age, BMI, obstetric history, health behaviors (drinking before pregnancy, weekly exercise during pregnancy, and use of floss or interdental brush).

### 제 3 절

## 세균학적 치주지표와 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성

세균학적 치주지표의 기준에 따라 주요 치주병원균으로 고려되는 *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* 및 *F. nucleatum*의 양이 많은 경우를 치주염 기준으로 정하였을 때, 6가지 치주병원균과 조산 및 저체중아 출산, 자간전증 발생간의 이변량 분석 결과는 Table 3-9, 10, 11과 같이, 치주병원균과 자연조산 및 저체중아 출산 간에는 유의한 결과가 나타나지 않았으나, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *T. forsythia*는 자간전증 발생과 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다.

세균학적 치주지표를 설명변수로 하고, 자간전증과 조산 및 저체중아 출산을 결과변수로 하여 연령, BMI, 건강행태 및 산과력을 공변량으로 하여 다변량 분석을 진행한 결과는 Table 3-12와 같이, *F. nucleatum*의 양이 많은 경우, 자연조산할 위험이 4.22배(95% CI: 1.19-15.00), 저체중아를 출산할 위험이 2.95배(95% CI: 1.19-7.29), 자간전증이 발생할 위험이 3.96배(95% CI: 1.09-14.42) 높아지는 것으로 나타났다. 또한, *P. gingivalis* 및 *T. forsythia*의 양이 많은 경우, 자간전증이 발생할 위험이 각각 3.97배(95% CI: 1.09-14.53), 5.52배(95% CI: 1.42-21.41) 높아지는 것으로 나타났다.



**[Table 3-9] Periodontal pathogens between spontaneous preterm birth and term birth**

Amount of Periodontal pathogens	Total	S-PTB (n=13)	Term birth (n=270)	p-value
<i>P. gingivalis</i>				
High	71 (25.1)	3 (23.1)	68 (25.2)	0.864
Low	212 (74.9)	10 (76.9)	202 (74.8)	
<i>P. intermedia</i>				
High	72 (25.4)	1 (7.7)	71 (26.3)	0.132
Low	211 (74.6)	12 (92.3)	199 (73.7)	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				
High	93 (32.9)	3 (23.1)	90 (33.3)	0.442
Low	190 (67.1)	10 (76.9)	180 (66.7)	
<i>F. nucleatum</i>				
High	97 (34.3)	7 (53.8)	90 (33.3)	0.128
Low	186 (65.7)	6 (46.2)	180 (66.7)	
<i>T. forsythia</i>				
High	84 (29.7)	2 (15.4)	82 (30.4)	0.248
Low	199 (70.3)	11 (84.6)	188 (69.6)	
<i>T. denticola</i>				
High	90 (31.8)	3 (23.1)	87 (32.2)	0.489
Low	193 (68.2)	10 (76.9)	183 (67.8)	

The data was presented by number(%).

S-PTB, Spontaneous preterm birth.

p-value was determined by chi-square test for categorical variables.

**[Table 3-10] Periodontal pathogens between low birth weight and normal weight**

Amount of Periodontal pathogens	Total	LBW (n=27)	Normal weight (n=256)	p-value
<i>P. gingivalis</i>				
High	71 (25.1)	8 (29.6)	63 (24.6)	0.567
Low	212 (74.9)	19 (70.4)	193 (75.4)	
<i>P. intermedia</i>				
High	72 (25.4)	5 (18.5)	67 (26.2)	0.385
Low	211 (74.6)	22 (81.5)	189 (73.8)	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				
High	93 (32.9)	6 (22.2)	87 (34.0)	0.216
Low	190 (67.1)	21 (77.8)	169 (66.0)	
<i>F. nucleatum</i>				
High	97 (34.3)	13 (48.1)	84 (32.8)	0.110
Low	186 (65.7)	14 (51.9)	172 (67.2)	
<i>T. forsythia</i>				
High	84 (29.7)	8 (29.6)	76 (29.7)	0.995
Low	199 (70.3)	19 (70.4)	180 (70.3)	
<i>T. denticola</i>				
High	90 (31.8)	8 (29.6)	82 (32.0)	0.799
Low	193 (68.2)	19 (70.4)	174 (68.0)	

The data was presented by number(%).

LBW, low birth weight.

p-value was determined by chi-square test for categorical variables.

**[Table 3-11] Periodontal pathogens between preeclamptic women and healthy women**

Periodontal pathogens	Total	PE (n=13)	Healthy (n=270)	p-value
<i>P. gingivalis</i>				
High	71 (25.1)	8 (61.5)	63 (23.3)	0.002
Low	212 (74.9)	5 (38.5)	202 (76.7)	
<i>P. intermedia</i>				
High	72 (25.4)	6 (46.2)	66 (24.4)	0.079
Low	211 (74.6)	7 (53.8)	204 (75.6)	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				
High	93 (32.9)	5 (38.5)	88 (32.6)	0.660
Low	190 (67.1)	8 (61.5)	182 (67.4)	
<i>F. nucleatum</i>				
High	97 (34.3)	8 (61.5)	89 (33.0)	0.034
Low	186 (65.7)	5 (38.5)	181 (67.0)	
<i>T. forsythia</i>				
High	84 (29.7)	8 (61.5)	76 (28.1)	0.010
Low	199 (70.3)	5 (38.5)	194 (71.9)	
<i>T. denticola</i>				
High	90 (31.8)	7 (53.8)	83 (30.7)	0.081
Low	193 (68.2)	6 (46.2)	187 (69.3)	

The data was presented by number(%).

PE, preeclampsia.

p-value was determined by chi-square test for categorical variables.

**[Table 3-12] Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of periodontal pathogens for adverse pregnancy outcomes**

	S-PTB	LBW	PE
<i>P. gingivalis</i>	1.38 (0.33-5.73)	1.31 (0.49-3.48)	<b>3.97 (1.09-14.53)</b>
<i>P. intermedia</i>	0.35 (0.04-2.89)	0.74 (0.25-2.18)	3.00 (0.86-10.47)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0.90 (0.23-3.58)	0.71 (0.26-1.91)	1.54 (0.45-5.33)
<i>F. nucleatum</i>	<b>4.22 (1.19-15.00)</b>	<b>2.95 (1.19-7.29)</b>	<b>3.96 (1.09-14.42)</b>
<i>T. forsythia</i>	0.59 (0.12-2.96)	1.33 (0.51-3.49)	<b>5.52 (1.42-21.41)</b>
<i>T. denticola</i>	0.98 (0.24-3.96)	1.28 (0.49-3.33)	3.76 (1.00 - 14.14)

S-PTB, Spontaneous preterm birth; LBW, low birth weight; PE, preeclampsia.

Adjusted for age, BMI, obstetric history, health behaviors (drinking before pregnancy, weekly exercise during pregnancy, scaling during pregnancy and use of floss or interdental brush).

## 제 4 절

### 결합 치주지표와 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성

임상적 치주지표와 세균학적 치주지표를 활용하여, 임상적 치주염 상태 및 치주병원균의 양을 모두 고려한 결합 치주지표는 (1) 임상적으로 치주염에 이환된 상태이면서, 치주병원균의 양이 많은 경우, (2) 임상적으로 치주염에 이환된 상태이지만, 치주병원균의 양이 적은 경우, (3) 임상적으로 치주염에 이환된 상태가 아니지만, 치주병원균의 양이 많은 경우, (4) 임상적으로 치주염에 이환되어 있지 않으면서 치주병원균의 양도 적은 경우로 정의하였다. 결합 치주지표와 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성을 확인한 이변량 분석 결과는 Table 3-13, 14, 15와 같이, 조산 및 저체중아 출산은 결합 치주지표와 연관성이 없는 것으로 나타났다, 자간전증의 경우는 결합 치주지표 간에 유의한 연관성이 있는 것으로 나타났다( $p<0.05$ ).

결합 치주지표를 설명변수로 하고 조산 및 저체중아 출산과 자간전증 발생을 결과변수로 하여, 연령, BMI, 건강행태 및 산과력을 공변량으로 선정하여 다변량 분석을 진행한 결과는 Table 3-16과 같이, 결합지표와 자연조산간에는 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났으나, 치주염에 이환된 상태가 아니지만 *F. nucleatum*의 양이 많은 경우, 저체중아를 출산할 위험이 3.31배(95% CI: 1.03-10.62) 높아지는 것으로 나타났다. 자간전증의 경우, 치주염에 이환된 상태이면서, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* 및 *T. denticola* 치주병원균의 양이 많은 경우 자간전증이 발생할 위험비가 각각 6.47배(95% CI: 1.54-27.15), 5.93배(95% CI: 1.20-29.30), 9.04배(95% CI: 1.53-53.21), 12.24배(95% CI: 1.95-76.72), 7.63배(95% CI: 1.48-39.47) 높은 것으로 조사되었다.

**[Table 3-13] Complex periodontal parameters between spontaneous preterm birth and term birth**

Periodontal parameters	Total	S-PTB	Term birth	p-value
<i>P. gingivalis</i>				
CPP (+), BPP (+)	44 (15.5)	1 (7.7)	43 (15.9)	0.579
CPP (+), BPP (-)	23 (8.1)	2 (15.4)	21 (7.8)	
CPP (-), BPP (+)	27 (9.5)	2 (15.4)	25 (9.3)	
CPP (-), BPP (-)	189 (66.8)	8 (61.5)	181 (67.0)	
<i>P. intermedia</i>				
CPP (+), BPP (+)	38 (13.4)	1 (7.7)	37 (13.7)	0.447
CPP (+), BPP (-)	29 (10.2)	2 (15.4)	27 (10.0)	
CPP (-), BPP (+)	34 (12.0)	0 (0.0)	34 (12.6)	
CPP (-), BPP (-)	182 (64.3)	10 (76.9)	172 (63.7)	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				
CPP (+), BPP (+)	43 (15.2)	1 (7.7)	42 (15.6)	0.722
CPP (+), BPP (-)	24 (8.5)	2 (15.4)	22 (8.1)	
CPP (-), BPP (+)	50 (17.7)	2 (15.4)	48 (17.8)	
CPP (-), BPP (-)	166 (58.7)	8 (61.5)	158 (58.5)	
<i>F. nucleatum</i>				
CPP (+), BPP (+)	46 (16.3)	3 (23.1)	43 (15.9)	0.395
CPP (+), BPP (-)	21 (7.4)	0 (0.0)	21 (7.8)	
CPP (-), BPP (+)	51 (18.0)	4 (30.8)	47 (17.4)	
CPP (-), BPP (-)	165 (58.3)	6 (46.2)	159 (58.9)	
<i>T. forsythia</i>				
CPP (+), BPP (+)	38 (13.4)	1 (7.7)	37 (13.7)	0.685
CPP (+), BPP (-)	29 (10.2)	2 (15.4)	27 (10.0)	
CPP (-), BPP (+)	46 (16.3)	1 (7.7)	45 (16.7)	
CPP (-), BPP (-)	170 (60.1)	9 (69.2)	161 (59.6)	
<i>T. denticola</i>				
CPP (+), BPP (+)	41 (14.5)	1 (7.7)	40 (14.8)	0.790
CPP (+), BPP (-)	26 (9.2)	2 (15.4)	24 (8.9)	
CPP (-), BPP (+)	49 (17.3)	2 (15.4)	47 (17.4)	
CPP (-), BPP (-)	167 (59.0)	8 (61.5)	159 (58.9)	

The data was presented by number(%).

S-PTB, Spontaneous preterm birth; CPP, Clinical periodontal parameter; BPP, Bacterial periodontal parameter.

p-value was determined by chi-square test for categorical variables.

**[Table 3-14] Complex periodontal parameters between low birth weight and normal weight**

Periodontal parameters	Total	S-PTB	Term birth	p-value
<i>P. gingivalis</i>				
CPP (+), BPP (+)	44 (15.5)	6 (22.2)	38 (14.8)	0.664
CPP (+), BPP (-)	23 (8.1)	3 (11.1)	20 (7.8)	
CPP (-), BPP (+)	27 (9.5)	2 (7.4)	25 (9.8)	
CPP (-), BPP (-)	189 (66.8)	16 (59.3)	173 (67.6)	
<i>P. intermedia</i>				
CPP (+), BPP (+)	38 (13.4)	4 (14.8)	34 (13.3)	0.289
CPP (+), BPP (-)	29 (10.2)	5 (18.5)	24 (9.4)	
CPP (-), BPP (+)	34 (12.0)	1 (3.7)	33 (12.9)	
CPP (-), BPP (-)	182 (64.3)	17 (63.0)	165 (64.5)	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				
CPP (+), BPP (+)	43 (15.2)	4 (14.8)	39 (15.2)	0.149
CPP (+), BPP (-)	24 (8.5)	5 (18.5)	19 (7.4)	
CPP (-), BPP (+)	50 (17.7)	2 (7.4)	48 (18.8)	
CPP (-), BPP (-)	166 (58.7)	16 (59.3)	150 (58.6)	
<i>F. nucleatum</i>				
CPP (+), BPP (+)	46 (16.3)	7 (25.9)	39 (15.2)	0.393
CPP (+), BPP (-)	21 (7.4)	2 (7.4)	19 (7.4)	
CPP (-), BPP (+)	51 (18.0)	6 (22.2)	45 (17.6)	
CPP (-), BPP (-)	165 (58.3)	12 (44.4)	153 (59.8)	
<i>T. forsythia</i>				
CPP (+), BPP (+)	38 (13.4)	5 (18.5)	33 (12.9)	0.621
CPP (+), BPP (-)	29 (10.2)	4 (14.8)	25 (9.8)	
CPP (-), BPP (+)	46 (16.3)	3 (11.1)	43 (16.8)	
CPP (-), BPP (-)	170 (60.1)	15 (55.6)	155 (60.5)	
<i>T. denticola</i>				
CPP (+), BPP (+)	41 (14.5)	5 (18.5)	36 (14.1)	0.554
CPP (+), BPP (-)	26 (9.2)	4 (14.8)	22 (8.6)	
CPP (-), BPP (+)	49 (17.3)	3 (11.1)	46 (18.0)	
CPP (-), BPP (-)	167 (59.0)	15 (55.6)	152 (59.4)	

The data was presented by number(%).

LBW, Low birth weight; CPP, Clinical periodontal parameter; BPP, Bacterial periodontal parameter.

p-value was determined by chi-square test for categorical variables.

**[Table 3-15] Complex periodontal parameters between preeclamptic women and healthy women**

Periodontal parameters	Total	S-PTB	Term birth	p-value
<i>P. gingivalis</i>				
CPP (+), BPP (+)	44 (15.5)	8 (61.5)	36 (13.3)	< 0.001
CPP (+), BPP (-)	23 (8.1)	1 (7.7)	22 (8.1)	
CPP (-), BPP (+)	27 (9.5)	0 (0.0)	27 (10.0)	
CPP (-), BPP (-)	189 (66.8)	4 (30.8)	185 (68.5)	
<i>P. intermedia</i>				
CPP (+), BPP (+)	38 (13.4)	5 (38.5)	33 (12.2)	0.001
CPP (+), BPP (-)	29 (10.2)	4 (30.8)	25 (9.3)	
CPP (-), BPP (+)	34 (12.0)	1 (7.7)	33 (12.2)	
CPP (-), BPP (-)	182 (64.3)	3 (23.1)	179 (66.3)	
<i>A. actinomycetemcomitans</i>				
CPP (+), BPP (+)	43 (15.2)	5 (38.5)	38 (14.1)	0.001
CPP (+), BPP (-)	24 (8.5)	4 (30.8)	20 (7.4)	
CPP (-), BPP (+)	50 (17.7)	0 (0.0)	50 (18.5)	
CPP (-), BPP (-)	166 (58.7)	4 (30.8)	162 (60.0)	
<i>F. nucleatum</i>				
CPP (+), BPP (+)	46 (16.3)	6 (46.2)	40 (14.8)	0.001
CPP (+), BPP (-)	21 (7.4)	3 (23.1)	18 (6.7)	
CPP (-), BPP (+)	51 (18.0)	2 (15.4)	49 (18.1)	
CPP (-), BPP (-)	165 (58.3)	2 (15.4)	163 (60.4)	
<i>T. forsythia</i>				
CPP (+), BPP (+)	38 (13.4)	6 (46.2)	32 (11.9)	0.001
CPP (+), BPP (-)	29 (10.2)	3 (23.1)	26 (9.6)	
CPP (-), BPP (+)	46 (16.3)	2 (15.4)	44 (16.3)	
CPP (-), BPP (-)	170 (60.1)	2 (15.4)	168 (62.2)	
<i>T. denticola</i>				
CPP (+), BPP (+)	41 (14.5)	6 (46.2)	35 (13.0)	0.001
CPP (+), BPP (-)	26 (9.2)	3 (23.1)	23 (8.5)	
CPP (-), BPP (+)	49 (17.3)	1 (7.7)	48 (17.8)	
CPP (-), BPP (-)	167 (59.0)	3 (23.1)	164 (60.7)	

The data was presented by number(%).

PE, Preeclampsia; CPP, Clinical periodontal parameter; BPP, Bacterial periodontal parameter. p-value was determined by chi-square test for categorical variables.



**[Table 3-16] Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals of complex periodontal parameters for adverse pregnancy outcomes**

	Complex periodontal parameters		
	CPP (+), BPP (+)	CPP (+), BPP (-)	CPP (-), BPP (+)
Spontaneous preterm birth			
<i>P. gingivalis</i>	0.70 (0.07-6.62)	2.53 (0.41-15.50)	3.66 (0.61-21.91)
<i>P. intermedia</i>	0.62 (0.07-5.55)	1.71 (0.30-9.77)	-
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0.66 (0.07-6.01)	2.53 (0.39-16.52)	1.51 (0.27-8.33)
<i>F. nucleatum</i>	3.05 (0.59-15.67)	-	4.39 (0.98-19.66)
<i>T. forsythia</i>	0.65 (0.07-6.02)	1.72 (0.29-10.05)	0.65 (0.07-5.75)
<i>T. denticola</i>	0.76 (0.08-7.21)	1.78 (0.31-10.24)	1.37 (0.25-7.46)
Low birth weight			
<i>P. gingivalis</i>	1.45 (0.45-4.63)	1.62 (0.38-6.96)	1.31 (0.26-6.65)
<i>P. intermedia</i>	0.99 (0.28-3.47)	2.21 (0.64-7.72)	0.61 (0.07-5.13)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0.96 (0.27-3.36)	2.30 (0.62-8.53)	0.67 (0.14-3.24)
<i>F. nucleatum</i>	2.60 (0.83-8.15)	0.90 (0.15-5.21)	<b>3.31 (1.03-10.62)</b>
<i>T. forsythia</i>	1.53 (0.46-5.17)	1.53 (0.41-5.73)	1.33 (0.33-5.30)
<i>T. denticola</i>	1.52 (0.45-5.17)	1.50 (0.40-5.54)	1.21 (0.31-4.78)
Preeclampsia			
<i>P. gingivalis</i>	<b>6.47 (1.54-27.15)</b>	1.60 (0.14-17.99)	-
<i>P. intermedia</i>	<b>5.93 (1.20-29.30)</b>	<b>6.72 (1.17-38.55)</b>	5.55 (0.45-68.10)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	3.93 (0.90-17.13)	5.11 (0.91-28.76)	-
<i>F. nucleatum</i>	<b>9.04 (1.53-53.21)</b>	<b>8.40 (1.14-62.18)</b>	7.05 (0.82-61.03)
<i>T. forsythia</i>	<b>12.24 (1.95-76.72)</b>	6.35 (0.89-45.20)	9.02 (0.99-82.13)
<i>T. denticola</i>	<b>7.63 (1.48-39.47)</b>	4.33 (0.74-25.39)	2.88 (0.25-33.12)

CPP, Clinical periodontal parameter; BPP, Bacterial periodontal parameter.

CPP (-), BPP (-) used as reference.

Adjusted for age, BMI, obstetric history, health behaviors (drinking before pregnancy, weekly exercise during pregnancy, scaling during pregnancy and use of floss or interdental brush).

## 제 4 장

## 고 안

지금까지 치주염과 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성을 확인한 연구 결과는 연구마다 그 결과가 매우 상이하게 나타났는데, 이것은 인종적인 요인, 표본 수, 혼돈변수 등으로 인한 것일 수 있겠지만, 가장 큰 이유는 치주염의 정의가 다르기 때문이다. Ide와 Papapanou (2013)도 치주염과 조산 및 저체중아 출산간의 연관성에 대한 체계적 고찰에서 치주염의 정의 차이가 위험비 차이를 초래한다고 보고하였다. 그래서 Gomes-Filho 등(2007)과 Vettore 등(2008), Manou 등(2008)은 다양한 치주염 기준을 적용하여, 치주염과 조산 및 저체중아 출산간의 연관성을 확인하였고, Habashneh 등 (2013)은 ROC Curve Analysis를 이용하여, 자연조산을 효과적으로 예측할 수 있는 치주염 기준을 제시한 바 있다. Gomes-Filho 등(2007)은 (1) 치주낭 깊이가 4 mm 이상인 부위가 한 군데 이상일 때, (2) 임상적 치주조직 부착상실정도가 3 mm 이상인 부위가 한 군데 이상일 때, (3) 치주낭 깊이가 4 mm 이상이면서 임상적 치주조직 부착상실정도가 3 mm 이상인 부위가 존재하는 치아가 4개 이상일 때, (4) 치주낭 깊이가 4 mm 이상이면서 임상적 치주조직 부착상실정도가 3 mm 이상인 부위가 존재하는 치아가 4개 이상이고, 동일한 부위에 탐침 후 출혈이 나타났을 때를 치주염 기준으로 정하였을 때, 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간의 위험비가 1.9에서 2.2로 다양하게 나타났으나, 치주염 기준을 치주낭 깊이가 4 mm 이상이면서 임상적 치주조직 부착상실정도가 3 mm 이상인 부위가 존재하는 치아가 4개 이상일 때로 정하였을 때, 민감도가 100, 특이도가 95, 양성예측도가 90.9, 음성예측도가 100으로 가장 높은 타당도를 나타냈다고 보고하였다. Vettore 등(2008)은 치주염 기준을 치주낭 깊이가 4, 5, 6 mm 이상일 때와 임상적 치주조직 부착상실정도가 3, 4, 5, 6, mm 이상일 경우 및 치주낭 깊이가 4 mm 이상이면서 임상적 치주조직 부착상실정도가 3 mm 이상일 때로 정하였을 때, 조산 및 저체중아를 출산한 환자군에서 정상분만한 대조군보다 치주 지표가 더 부정적이게 나타났으나, 이러한 차이는 치주염 기준마다 다르게 나타났으며, 임상적 치주조직 부착상실정도가 3 mm 이상인 부위의

수로 치주염 기준으로 선정하였을 때, 환자군과 대조군 간의 치주지표 차이가 유의한 것으로 나타났다고 보고하였다. Manou 등(2008)은 치주염과 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성을 확인한 23개의 연구 데이터를 이용하여, 14개의 치주염 기준으로 2차 자료 분석을 시행한 결과, 6개의 치주염 기준이 위험비가 유의하게 나타났고, 그 결과는 1.01에서 2.34까지 다양하게 나타났다. 2013년 Habashneh 등은 ROC Curve Analysis를 이용하여 타당도 높은 치주염 기준을 선정한 결과, 임상적 치주조직 부착상실정도가 5 mm 이상인 경우가 AUC가 0.78-0.86으로 가장 높게 나타났다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 ROC 분석을 시행한 결과, 임상적 치주조직 부착상실정도가 4.0 mm 이상인 부위가 인접하지 않은 2군에 이상에서 나타난 경우를 치주염 기준으로 선정하였을 때, 민감도 및 특이도가 가장 높은 것으로 나타났다. 이 기준은 이전 연구에서 활용된 치주염 기준과 상이하게 나타났으나, 연구대상자의 연령 및 인종이 다르기 때문인 것으로 사료되었다.

지금까지의 역학연구에서 이용된 치주염 기준은 기존 연구에서 이용된 기준을 그대로 사용하는 경우가 대부분이었다. 치주염의 기준을 세우려면, 임상적 치주조직 부착상실이나 치주낭 깊이 및 발병범위에 대한 기준 값을 제시해야하는데, Page와 Eke(2007)는 기준 값의 작은 차이도 위험비에 큰 결과 차이를 초래할 수 있기 때문에, 매우 신중하게 설정하여야 한다고 주장하였다. 따라서 추후에는 치주염과 전신질환간의 연관성 연구를 수행함에 있어 기존 연구에서 활용된 치주염 기준을 충분히 검토하고, ROC 분석과 같이 타당도가 높은 기준을 선정하기 위한 노력이 필요할 것으로 사료되었다.

임신기간 중 치주조직상태가 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 흡연경험이 없는 283명의 임신 중기 임부를 대상으로 전향적 코호트 연구를 수행한 결과, 치주염이 있는 임부는 치주염이 없는 임부보다 자간전증이 발생될 가능성이 5.15배 높게 나타

났으나, 치주염과 조산 및 저체중아 출산 간에는 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 이전 연구결과와 비슷한 경향을 나타낸다. Canakci 등(2004)의 연구에서는 임부의 체중, 혈청의 triglyceride 농도와 혈청 콜레스테롤 수준을 보정한 결과, 임신기에 치주염이 있을 경우, 자간전증이 발생할 가능성이 약 3.5배(95% CI: 1.07 - 11.95) 증가한다고 보고하였다. 또한 Shetty 등(2010)은 제태연령 26-32주 시기에 존재하는 치주염은 자간전증의 발생 위험성과 연관성이 있다고 보고하였다 (adjusted OR = 5.78, 95% CI 2.41-13.89). 게다가 Kunnen 등(2007)은 34주 이전에 자간전증이 발생하였던 산모와 정상적인 임신기간을 보낸 대조군 산모를 대상으로 연구를 수행한 결과, 연령, 흡연, 교육수준 및 체질량지수를 보정하였을 때, 자간전증이 있었던 산모에서 치주염 유병률이 약 8배 높게 나타났다고 보고하였다. Kumar 등(2013)도 20-35세 임신중기 임부 340명을 대상으로 전향적 코호트 연구를 수행한 결과, 치주염이 있는 경우 자간전증 발생위험이 7.5배 높게 나타났다고 보고하였다. 뿐만 아니라, 우리나라에서 수행된 환자-대조군 연구결과, 국소적 치주염이 있는 산모는 치주염이 없는 산모보다 자간전증이 발생할 가능성이 약 4.8배 높게 나타났고, 전반적 치주염이 있는 산모는 치주염이 없는 산모보다 자간전증이 발생할 가능성이 약 6.6배 높은 것으로 나타났다 (Ha et al., 2011).

치주염과 조산 및 저체중아 출산간의 연관성을 확인한 역학연구 결과에서 치주조직 감염이 조산 및 저체중아 출산의 위험요인으로 확증되지 못하고 있다. 원인적 연관성을 확인할 수 있는 코호트 연구에서도 치주염이 조산 및 저체중아 출산에 위험요인으로 작용한다는 결과도 많았으나, 치주염과 조산 및 저체중아 출산간의 연관성을 확인할 수 없었다는 연구결과도 있었다. 본 연구에서는 치주염과 조산 및 저체중아 출산간에는 연관성이 없는 것으로 나타났으나, *F. nucleatum*의 양이 많은 경우, 자연조산할 위험이 4.22배, 저체중아를 출산할 위험이 2.95배 높은 것으로 나타났다. Bearfield 등(2002)과 Gauthier 등(2011)은 *F. nucleatum*이

조산에 영향을 미치는지 확인하기 위하여, 구강 내와 양수 내의 *F. nucleatum* DNA 서열을 확인한 결과, 조산한 산모의 양수 내에서 발견된 *F. nucleatum*은 구강 내에서 기인한 것으로 확인되었다. 또한, 2009년 Ebersole 등은 OPT (Obstetrics and Periodontal Therapy) study 내의 치주염이 있는 823명의 혈청 샘플을 이용하여, *A. actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* 및 *T. denticola*를 확인한 결과, 조산한 산모에서 *F. nucleatum*이 정상출산한 산모보다 유의하게 높게 나타난 것으로 보고하였다. 기존의 역학연구에서 치주염은 조산 및 저체중아 출산의 위험요인으로 확증되지 못하고 있는 실정이지만, 최근 조산한 산모의 구강 내에서 기인한 치주병원균이 양수 내에서 확인되면서, 일부 치주병원균의 감염이 조산 및 저체중아 출산의 위험요인으로 고려되나, 독립적인 위험요인으로 확증되려면 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

Boggess 등(2003)은 임신 중에 치주염이 있는 경우, 치주병원균이 태아태반단위에 작용하여 이로 인하여 태반에 부정적인 영향을 미치는 동시에 자간전증이 발생할 것이라는 가설을 제시하였다. 그 후, Barak 등(2007)은 자간전증 산모와 대조 산모의 태반을 대상으로 Real-time PCR로 정량분석하여 주요 치주염 병원체로 고려되는 *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis* 및 *T. denticola*의 분포를 확인한 결과, 6가지의 병원체가 자간전증 산모의 태반에서 대조 산모보다 모두 유의하게 높게 나타났다고 보고하였다. 본 연구에서도 Barak 등(2007)의 연구와 동일한 6가지 치주병원균을 대상으로 하였을 때, *P. gingivalis*와 *T. forsythia*의 활성화가 높은 경우, 자간전증이 발생할 위험이 각각 3.9배, 5.5배 높아지는 것으로 나타났다. 이것은 환자군과 대조군간의 치주병원균 분포를 확인한 이변량 결과와는 다르게, 본 연구에서는 인구학적 요인, 건강행태 및 산과정보를 모두 보정한 다변량 결과이기 때문에 결과가 상이하게 나온 것이라 사료되었다. 또한 자간전증 산모군과 대조 산모군 사이의 치은연하

세균막 내 치주병 병원체의 분포를 확인한 연구에서 *P. gingivalis*와 *T. forsythia*가 대조산모군보다 자간전증산모군에서 더욱 많이 나타났다고 보고한 것과 같이(Contreras et al., 2006), 본 연구 결과는 *P. gingivalis*, *T. forsythia*와 같은 치주병원균이 태아태반단위에 직접적으로 영향을 미칠 수 있고, 이로 인하여 자간전증이 발생할 수 있다는 가능성을 시사한다고 할 수 있다.

치주염 발생 기구에서 치주병원균의 감염이 필수요인임에도 불구하고 기준을 선정하는데 있어서 치주병원균을 고려한 연구는 거의 실행된 바 없는데, 본 연구에서는 조산 및 저체중아 출산, 자간전증의 발생을 예측하는데 있어서 가장 적절한 치주염 기준을 선정하기 위하여, 주요 치주병원균 6종에 대한 분포를 확인하여 치주병원균의 양을 ‘많다’와 ‘적다’의 이분형 척도로 분류하여 세균학적 치주지표로 활용하였다. 또한 치주병원균 감염 및 활성화 시기와 치주염이 임상적으로 나타나는 시기가 다를 수 있기 때문에 본 연구에서는 임상적 치주지표와 세균학적 치주지표를 모두 고려하여 4가지의 결합지표를 추가적으로 제시하였다. 그 결과, 결합지표와 자연조산간에는 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났으나, 치주염에 이환된 상태가 아니지만 *F. nucleatum*의 양이 많은 경우, 저체중아를 출산할 위험이 3.31배 높아지는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 기존의 산모의 양수 내에서 발견된 *F. nucleatum*은 구강 내에서 기인한 것으로 확인한 Bearfield 등(2002)과 Gauthier 등(2011)의 연구결과를 함께 고려하였을 때, 임상적으로 치주염에 이환되기 전에 *F. nucleatum*의 감염이 조산 및 저체중아 출산에 더 주요한 위험요인으로 작용할 수 있다는 것을 시사한다. 또한, 임상적으로 치주염에 이환된 상태이면서, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* 및 *T. denticola* 치주병원균의 양이 많은 경우 자간전증이 발생할 위험비가 각각 6.5배, 5.9배, 9.0배, 12.2배, 7.6배 높은 것으로 조사되어, 치주염과 자간전증 발생간의 연관성 연구에 있어서, 임상적으로 측정된 치주지표의 활용이 필수적인 것으로 사료되었다. 아직까지 여러 역학연구에서 타당

도 높은 치주염 기준을 선정하기 위한 분석은 별도로 시행되지 않는 실정이지만, 앞으로는 치주염과 자간전증, 조산 및 저체중아 출산간의 연관성 연구에서 뿐만 아니라 치주염과 전신질환간의 연관성을 확인하기 위한 역학연구에서 임상적 치주지표나 세균학적 치주지표를 활용한 타당도 높은 치주염 기준의 검토가 필요할 것으로 사료되었다.

본 연구는 치주염이 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향을 확인하기 위한 전향적 코호트 연구인데, 흡연경력이 없는 임부만을 연구대상으로 선정하였다. Hujoel 등(2002)은 치주염이 있는 대상자와 치주염이 없는 대상자 간의 전신질환 발생 위험비를 확인하는 연구에서는 두 군 간의 흡연에 대하여 동일한 분포를 나타내지 않기 때문에, 흡연요인은 치주염과 흡연과 연관된 전신질환간 연관성을 유의하도록 만드는 데 영향을 미친다고 주장하였다. 더구나 조산 및 저체중아 출산, 자간전증 발생은 과거 또는 현재 흡연여부와 연관성이 있는 것으로 나타났기 때문에(Haber et al., 1993; Conde-Agudelo et al., 1999; Albandar et al., 2000; Chan et al., 2001; Perni et al., 2012) 본 연구에서는 흡연으로 인한 영향을 최소화시키기 위하여, 연구대상을 흡연경력이 없는 임부로 제한하였다.

본 연구는 치주염이 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향을 확인하기 위한 국내 최초의 전향적 코호트 연구임에도 불구하고, 몇 가지 제한점을 갖고 있다. 첫째, 치주염과 자간전증, 조산 및 저체중아 출산에 영향이 있다고 보고되는 사회경제적 수준을 공변량으로 고려하지 못하였다. 그러나 건강행태나 산과정보와 같이, 타 연구에 비해 더 많은 공변량을 고려하고 있기 때문에 이러한 제한점은 큰 문제가 되지 않을 것이라 사료되었다. 둘째, 임상적인 치주염을 임상적 치주부착상실 정도로만 진단하여, 탐침 후 출혈이나 치주낭 깊이 등과 함께 고려하지 못하였다는 제한점이 있으나, 기존에는 고려하지 않았던 세균학적 지표를 활용하였다는 점에서 본 연구는 가치가 있다고 사료되었다. 또한, 본



연구에서 유의한 결과가 나타난 치주염과 자간전증 발생간의 연관성을 확인한 전향적 코호트 연구는 전 세계적으로 매우 드물고, 연관성에 영향을 미칠 수 있는 흡연 요소의 영향을 확실하게 배제한 흡연경력이 없는 임부 대상의 연구라는 점에서 본 연구는 매우 가치 있다고 사료되었으나, 자간전증과 조산 및 저체중아 출산과 치주염간의 명확한 연관성을 확인하려면 추가적인 대규모 전향적 역학연구나 윤리적인 무작위 대조실험연구가 필요할 것으로 사료되었다.

## 제 5 장

### 결 론

임신기간 중 치주조직상태가 자간전증과 조산 및 저체중아 출산에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 2009년 3월부터 2013년 6월까지의 연구기간 동안 서울대학교 병원 산과에 정밀초음파 수진을 위해 내원한 제태연령 21-24주 임부 중에서 연구 참여 시기에 자간전증이 없으며, 흡연 경험이 없고, 본 연구에 대한 설명을 듣고 참여에 동의한 임부 283명을 대상으로 전향적 코호트 연구를 수행한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 치주염에 이환되었을 때 자간전증이 발생할 위험이 5.2배 높게 나타났다.
2. *F. nucleatum*의 양이 많은 경우, 조산할 위험이 4.2배, 저체중아를 출산할 위험이 2.9배, 자간전증이 발생할 위험이 3.9배 높아지는 것으로 나타났다으며, *P. gingivalis*와 *T. forsythia*의 양이 많은 경우, 자간전증이 발생할 위험이 각각 3.9배, 5.5배 높아지는 것으로 나타났다.
3. 치주염에 이환된 상태이면서, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* 및 *T. denticola* 치주병원균의 양이 많은 경우 자간전증이 발생할 위험이 각각 6.5배, 5.9배, 9.0배, 12.2배, 7.6배 높아지는 것으로 조사되었다.
4. 치주염에 이환된 상태가 아니지만 *F. nucleatum*의 양이 많은 경우, 저체중아를 출산할 위험이 3.3배 높아지는 것으로 나타났다.

## 참 고 문 헌

- 구윤희. 출생신고에 근거한 전국 조산율의 분석-1995년부터 2003년까지. 울산대학교 석사논문 2005.
- 김지영, 이미옥. 부산시 일부 산욕기 산모들의 구강건강상태와 구강보건 행동에 관한 연구. 대한구강보건학회지 2007;31:83-90.
- 보건복지부. 2008년 아동종합실태조사. 2008.
- 배종우, 김민희, 전정식, 이철, 문수지, 유병훈 등. 1996년도 전국 64개 종합병원에서의 신생아 관련 통계. 신생아 출생율, 신생아 사망률 및 퇴원률. 대한신생아학회지 1997;4:153-169.
- 심의섭, 김태형, 김명진, 김용봉, 박성관. 조기분만의 위험요인에 관한 임상적 연구. 대한주산회지 1993;4:504-511.
- 양승오, 신형식. CPITN을 이용한 임신여성의 치주상태에 대한 연구. 대한치주과학회지 1992;22:276-282.
- 이동익, 이영은, 김민영, 김백일, 정성화, 송근배 등. 임신과 구강건강상태 및 류탄스 균주의 분포. 대한구강보건학회지 2006;31:163-173.
- 최은정, 구영, 류인철, 함병도, 윤보현, 한수부 등. 임신부의 치주 질환 활성도와 조산과의 상관관계에 관한 연구. 대한치주과학회지 2000;30:111-119.
- 하정은, 여보미, 노희열, 백대일, 배광학. 임신 중기 임부의 치주병 관련 위험요인과 일부 치주병 병원체의 분포. 대한구강보건학회지 2010;34:587-594.
- 한성현, 김정임. 기혼직장여성의 모자보건 실태 및 저체중아 출산의 관련요인. 한국모자보건학회지 2003;7:261-275.
- Adriaens LM, Alessandri R, Sporri S, Lang NP, Persson GR. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? J

Periodontol 2009;80:72-81.

Agueda A, Ramón JM, Manau C, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. J Clin Periodontol 2008;35:16-22.

Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. J Periodontol 2000;71:1874-1881.

Al Habashneh R, Khader YS, Jabali OA, Alchalabi H. Prediction of preterm and low birth weight delivery by maternal periodontal parameters: receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Matern Child Health J 2013;17:299-306.

Amar S, Cung KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. Periodontol 2000 1994;6:79-87.

Arafat AH. Periodontal status during pregnancy. J Periodontol 1974;45:641-643.

Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. J Periodontol 2007;78:670-676.

Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. Ann Med 1999;31(suppl 1):3S-6S.

Bassani DG, Olinto MT, Kreiger N. Periodontal disease and perinatal outcomes: a case-control study. J Clin Periodontol 2007;34:31-39.

Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. BJOG 2002;109:527-533.

Beck JD, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol 1996;67:1123-

1137.

- Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2000;89:1117-1119.
- Boggess KA, Beck JD, Murtha AP, Moss K, Offenbacher S. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small-for-gestational-age infant. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1316-1322.
- Boggess KA, Edelstein BL. Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Matern Child Health J* 2006;10(Suppl 5):169S-174S.
- Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:227-231.
- Bosnjak A, Relja T, Vucicevic-Boras V, Plasaj H, Plancak D. Pre-term delivery and periodontal disease: a case-control study from Croatia. *J Clin Periodontol* 2006;33:710-716.
- Brett KM, Strogatz DS, Savitz DA. Employment, job strain, and preterm delivery among women in North Carolina. *Am J Public Health* 1997;87:199-204.
- Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Turkoglu O, Köse T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005;32:174-181.
- Buduneli N, Becerik S, Buduneli E, Baylas H, Kinnby B. Gingival status, crevicular fluid tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-2 levels in pregnancy versus post-partum. *Aust Dent J* 2010;55:292-297.

- Canakci V, Canakci CF, Canakci H, Canakci E, Cicek Y, Ingec M, et al. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case control study. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2004;44:568-573.
- Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martinez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2010;37:230-240.
- Chan A, Keane RJ, Robinson JS. The contribution of maternal smoking to preterm birth, small for gestational age and low birth weight among Aboriginal and non-Aboriginal births in South Australia. *Med J Aust* 2001;174:389-393.
- Cohen DW, Friedman L, Shapiro J, Kyle GC. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy. *J Periodontol* 1969;40:563-570.
- Cohen DW, Shapiro J, Friedman L, Kyle GC, Franklin S. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post-partum. II. *J Periodontol* 1971;42:653-657.
- Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun* 1994;62:4652-4655.
- Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;181:1026-1035.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet*

Gynecol 2008;198:7-22.

Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE.  
Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women.  
J Periodontol 2006;77:182-188.

Cota LO, Guimarães AN, Costa JE, Lorentz TC, Costa FO. Association  
between maternal periodontitis and an increased risk of  
preeclampsia. J Periodontol 2006;77:2063-2069.

Cruz SS, Costa Mda C, Gomes-Filho IS, Rezende EJ, Barreto ML, Dos  
Santos CA, et al. Contribution of periodontal disease in pregnant  
women as a risk factor for low birth weight. Community Dent  
Oral Epidemiol 2009;37:527-533.

Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a  
risk factor for low birth weight. Ann Periodontol 1998;3:206-212.

Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V,  
Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low  
birthweight: case-control study. J Dent Res 2002;81:313-318.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin  
Perinatol 2009;33:130-137.

Dolea C, AbouZahr C. Global burden of hypertensive disorders of  
pregnancy in the year 2000. Global Burden of Disease Working  
Paper. 2003. Available at:  
[http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_hypertensivedisordersofpregnancy.pdf) [Accessed date: 20-Oct-2013].

Dortbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker  
of risk in pregnancy for preterm birth. J Clin Periodontol  
2005;32:45-52.

Ebersole JL, Novak MJ, Michalowicz BS, Hodges JS, Steffen MJ,



- Ferguson JE, et al. Systemic immune responses in pregnancy and periodontitis: relationship to pregnancy outcomes in the Obstetrics and Periodontal Therapy (OPT) study. *J Periodontol* 2009;80:953-960.
- Engelhard IM, van Rij M, Boullart I, Ekhart TH, Spaanderman ME, van den Hout MA, et al. Posttraumatic stress disorder after pre-eclampsia: an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:260-264.
- England LJ, Levine RJ, Qian C, Morris CD, Sibai BM, Catalano PM, et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1035-1040.
- Farrell S, Ide M, Wilson RF. The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers. *J Clin Periodontol* 2006;33:115-120.
- Figuro E, Carrillo-de-Albornoz A, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters. *J Clin Periodontol* 2010;37:220-229.
- Gauthier S, Tetu A, Himaya E, Morand M, Chandad F, Rallu F, et al. The origin of *Fusobacterium nucleatum* involved in intra-amniotic infection and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1329-1332.
- Giannella L, Giulini S, Cerami LB, La Marca A, Forabosco A, Volpe A. Periodontal disease and nitric oxide levels in low risk women with preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:47-51.
- Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP,

- Goldenberg RL, et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004;104:777-783.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
- Goldenberg RL, Culhane JF. Prepregnancy health status and the risk of preterm delivery. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:89-90.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507.
- Goldenberg RL, Culhane JF. Low birth weight in the United States. *Am J Clin Nutr* 2007;85(Suppl 2):584S-590S.
- Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(Suppl 1):54S-58S.
- Gomes-Filho IS, da Cruz SS, Rezende EJ, da Silveira BB, Trindade SC, Passos JS, et al. Periodontal status as predictor of prematurity and low birth weight. *J Public Health Dent* 2006;66:295-298.
- Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, Dos Santos CA, Soledade KR, Magalhaes MA, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol* 2007;34:957-963.
- Gursoy M, Haraldsson G, Hyvonen M, Sorsa T, Pajukanta R, Kononen E. Does the frequency of *Prevotella intermedia* increase during pregnancy? *Oral Microbiol Immunol* 2009;24:299-303.
- Gursoy M, Pajukanta R, Sorsa T, Kononen E. Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *J Clin Periodontol* 2008;35:576-583.

- Ha JE, Oh KJ, Yang HJ, Jun JK, Jin BH, Paik DI, et al. Oral health behaviors, periodontal disease, and pathogens in preeclampsia: a case-control study in Korea. *J Periodontol* 2011;82:1685-1692.
- Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:687-704.
- Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 1993;64:16-23.
- Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:882-886.
- Heyborne KD, Witkin SS, McGregor JA. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in midtrimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:920-925.
- Hewitt BG, Newnham JP. A review of the obstetric and medical complications leading to the delivery of infants of very low birthweight. *Med J Aust* 1988;149:234-238.
- Hung HC, Willet W, Merchant A, Rosner BA, Ascherio A, Joshipura KJ. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:1152-1157.
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking-causal or coincidental? *Periodontology* 2000 2002;30:51-60.
- Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal

- periodontal disease and adverse pregnancy outcomes-systematic review. *J Clin Periodontol* 2013;40:181-194.
- Janket SJ, Baird A, Chuang S, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003;95:559-569.
- Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:513-59.
- Jarvis MJ, Goddard E, Higgins V, Feyerabend C, Bryant A, Cook DG. Children's exposure to passive smoking in England since the 1980s: cotinine evidence from population surveys. *BMJ* 2000;321:343-345.
- Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001;132:875-880.
- Khader Y, Al-shishani L, Obeidat B, Khassawneh M, Burgan S, Amarin ZO, et al. Maternal periodontal status and preterm low birth weight delivery: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279:165-169.
- Khader Y, Jibreal M, Al-Omiri M, Amarin Z. Lack of association between periodontal parameters and preeclampsia. *J Periodontol* 2006;77:1681-1687.
- Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, Hammad M, El-Salem K, Bawadi H et al. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol* 2008;79:2048-2053.
- Khader Y, Taani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth

- and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005;76:161-165.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-1074.
- Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Res* 1980;15:111-122.
- Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987;65:663-737.
- Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr* 2003;133(Suppl 5):1592S-1596S.
- Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:194-210.
- Kumar A, Basra M, Begum N, Rani V, Prasad S, Lamba AK, Verma M, Agarwal S, Sharma S. Association of maternal periodontal health with adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynecol Res* 2013;39:40-45.
- Kunnen A, Blaauw J, van Doormaal JJ, van Pampus MG, van der Schans CP, Aarnoudse JG, et al. Women with a recent history of early-onset pre-eclampsia have a worse periodontal condition. *J Clin Periodontol* 2007;34:202-207.
- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077-1085.
- Launer LJ, Villar J, Kestler E, de Onis M. The effect of maternal work

- on fetal growth and duration of pregnancy: a prospective study. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:62-70.
- Lee A, McWilliams M, Janchar T. Care of the pregnant patient in the dental office. *Dent Clin North Am* 1999;43:485-494.
- Leon R, Silva N, Ovalle A, Chaparro A, Ahumada A, Gajardo M, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J Periodontol* 2007;78:1249-1255.
- Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Jared H, Madianos PN, Moss K, et al. The oral conditions and pregnancy study: periodontal status of a cohort of pregnant women. *J Periodontol* 2004;75:116-126.
- Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25:124-132.
- Lockwood CJ, Huang SJ, Krikun G, Caze R, Rahman M, Buchwalder LF, et al. Decidual hemostasis, inflammation, and angiogenesis in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:158-164.
- Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
- Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* 2002;81:58-63.
- Lorenz JM, Wooliever DE, Jetton JR, Paneth N. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:425-435.
- Lunardelli AN, Peres MA. Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. *J Clin Periodontol* 2005;32:938-946.

- Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol* 2013;40(Suppl 4):170S-180S.
- Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL Jr, Beck JD, Offenbacher S. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001;6:175-182.
- Marin C, Segura-Egea JJ, Martínez-Sahuquillo A, Bullón P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol* 2005;32:299-304.
- McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90.
- McGregor JA, French JI, Lawellin D, Todd JK. Preterm birth and infection: pathogenic possibilities. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;16:123-132.
- Mealey BL. Periodontal implications: medically compromised patients. *Ann Periodontol* 1996;1:256-321.
- Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289-1303.
- Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1216-1221.
- Meurman JH, Furuholm J, Kaaja R, Rintamaki H, Tikkanen U. Oral health in women with pregnancy and delivery complications. *Clin Oral Investig* 2006;10:96-101.

- Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos* 1891;33:689-713.
- Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001;109:34-39.
- Miyazaki H, Yamashita Y, Shirahama R, Goto-Kimura K, Shimada N, Sogame A, et al. Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. *J Clin Periodontol* 1991;18:751-754.
- Mobeen N, Jehan I, Banday N, Moore J, McClure EM, Pasha O, et al. Periodontal disease and adverse birth outcomes: a study from Pakistan. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:514.
- Moliterno LF, Monteiro B, Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005;32:886-890.
- Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, et al. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J* 2004a;197:251-258.
- Moore S, Ide M, Randhawa M, Walker JJ, Reid JG, Simpson NA. An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease. *BJOG* 2004b;111:125-132.
- Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005;32:1-5.
- Moura da Silva G, Coutinho SB, Piscoya MD, Ximenes RA, Jamelli SR.



- Periodontitis as a risk factor for preeclampsia. *J Periodontol* 2012;83:1388-1396.
- Nabet C, Lelong N, Colombier ML, Sixou M, Musset AM, Goffinet F, et al; Epipap Group. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *J Clin Periodontol* 2010;37:37-45.
- Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr* 2003;133(Suppl 5):1737S-1740S.
- Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T. Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. *J Periodontal Res* 2005;40:339-345.
- Odegard RA, Nilsen ST, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000;96:950-955.
- Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006;107:29-36.
- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67(Suppl 10):1103S-1113S.
- Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998;3:233-250.
- Oittinen J, Kurki T, Kekki M, Kuusisto M, Pussinen P, Vilkkuna-Rautiainen T, et al. Periodontal disease and bacterial vaginosis increase the risk for adverse pregnancy outcome.

- Infect Dis Obstet Gynecol 2005;13:213-216.
- Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. J Periodontol 2007;78:1387-1399.
- Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. BMJ 1995;311:531-535.
- Perni UC, Wikstrom AK, Cnattingius S, Villamor E. Interpregnancy change in smoking habits and risk of preeclampsia: a population-based study. Am J Hypertens 2012;25:372-378.
- Piscoya MD, Ximenes RA, Silva GM, Jamelli SR, Coutinho SB. Maternal periodontitis as a risk factor for prematurity. Pediatr Int 2012;54:68-75.
- Rakoto-Alson S, Tenenbaum H, Davideau JL. Periodontal diseases, preterm births, and low birth weight: findings from a homogeneous cohort of women in Madagascar. J Periodontol 2010;81:205-213.
- Radnai M, Gorzo I, Nagy E, Urban E, Novak T, Pal A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. J Clin Periodontol 2004;31:736-741.
- Radnai M, Gorzo I, Urban E, Eller J, Novak T, Pal A. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery. J Clin Periodontol 2006;33:791-796.
- Rajapakse PS, Nagarathne M, Chandrasekra KB, Dasanayake AP. Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. J Dent Res 2005;84:274-277.
- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science 2005;308:1592-1594.

- Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005;46:1243-1249.
- Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE, Bernardoni CB. Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *J Periodontol* 2002;73:1177-1183.
- Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med* 2007;25:21-39.
- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113(Suppl 3):17S-42S.
- Rotta NT, Cunha GB. Prenatal exposure to cocaine: review of the neurobehavioral effects. *J Pediatr* 2000;76:179-184.
- Ryu JI, Oh K, Yang H, Choi BK, Ha JE, Jin BH, et al. Health behaviors, periodontal conditions, and periodontal pathogens in spontaneous preterm birth: a case-control study in Korea. *J Periodontol* 2010;81:855-863.
- Samant A, Malik CP, Chabra SK, Devi PK. Gingivitis and periodontal disease in pregnancy. *J Periodontol* 1976;47:415-418.
- Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:3-10.
- Saddki N, Bachok N, Hussain NH, Zainudin SL, Sosroseno W. The association between maternal periodontitis and low birth weight infants among Malay women. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008;36:296-304.

- Santos-Pereira SA, Giraldo PC, Saba-Chujfi E, Amaral RL, Morais SS, Fachini AM, et al. Chronic periodontitis and pre-term labour in Brazilian pregnant women: an association to be analysed. *J Clin Periodontol* 2007;34:208-213.
- Shetty M, Shetty PK, Ramesh A, Thomas B, Prabhu S, Rao A. Periodontal disease in pregnancy is a risk factor for preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:718-721.
- Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, Haddad JP, Lana AM, Costa FO. Intrauterine growth restriction, low birth weight, and preterm birth: adverse pregnancy outcomes and their association with maternal periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:2266-2276.
- Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, Haddad JP, Lana AM, Costa FO. Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. *J Periodontol* 2008;79:207-215.
- Skuldbol T, Johansen KH, Dahlén G, Stoltze K, Holmstrup P. Is pre-term labour associated with periodontitis in a Danish maternity ward? *J Clin Periodontol* 2006;33:177-183.
- Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat MK, Parry S, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:497.
- Steel JH, Malatos S, Kennea N, Edwards AD, Miles L, Duggan P, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res* 2005;57:404-411.
- Taghzouti N, Xiong X, Gornitsky M, Chandad F, Voyer R, Gagnon G, et al. Periodontal disease is not associated with preeclampsia in Canadian pregnant women. *J Periodontol* 2012;83:871-877.

- Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:182-187.
- Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SM, Ekanayake SL, De Silva M. Effects of hormonal contraceptives on the periodontium, in a population of rural Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol* 2000;27:753-757.
- Toygar HU, Seydaoglu G, Kurklu S, Guzeldemir E, Arpak N. Periodontal health and adverse pregnancy outcome in 3,576 Turkish women. *J Periodontol* 2007;78:2081-2094.
- Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-2176.
- Trogstad LIS, Eskild A, Bruu AL, Jeansson S, Jenum PA. Is preeclampsia an infectious disease? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1036-1038.
- Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991;77:343-347.
- Vettore MV, Leal Md, Leao AT, da Silva AM, Lamarca GA, Sheiham A. The relationship between periodontitis and preterm low birthweight. *J Dent Res* 2008;87:73-78.
- Villar J, Say L, Shennan A, Lindheimer M, Duley L, Conde-Agudelo A, et al. Methodological and technical issues related to the

- diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2004;85(suppl 1):28S-41S.
- Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, Morais SS. Periodontal disease and some adverse perinatal outcomes in a cohort of low risk pregnant women. *Reprod Health* 2010;7:29.
- Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:642-648.
- Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-1265.
- Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology* 2009;24:147-158.
- Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:213-218.
- Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;109:168-180.
- Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982;59:624-632.
- Wood S, Frydman A, Cox S, Brant R, Needoba S, Eley B, Sauve R. Periodontal disease and spontaneous preterm birth: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006;6:24.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the

Global Epidemic. WHO Obesity Technical Report Series no. 894.  
WHO: Geneva; 2000:9.

World Health Organization. The incidence of low birth weight: an  
update. Weekly Epidemiol Rec 1984;59:205-211.

World Health Organization. World Health Statistics 2013.

Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL,  
Buekens P. Change of periodontal disease status during and  
after pregnancy. J Periodontol 2013;84:725-731.

## Abstract

# The relationship between maternal periodontal condition and adverse pregnancy outcomes

Ha Jung-Eun, BSDH, MSD

(Directed by Associate Prof. Bae Kwang-Hak, DDS, MSD, PhD)

Department of Preventive and Social Dentistry

The Graduate School, Seoul National University

Studies performed over the last 15 years have suggested that periodontitis may be associated with adverse pregnancy outcomes. However, this association has not been found in all populations. The aim of this prospective cohort study was to evaluate whether periodontal status and the presence of specific periodontal pathogens may influence the incidence of adverse pregnancy outcomes.

Pregnant women were clinically examined during 21th to 24th week of gestation, and divided in two groups: non-periodontitis and periodontitis by clinical periodontal parameter (CPP), bacterial periodontal parameters (BPP) and complex periodontal parameters. Full mouth periodontal probing was taken by two trained examiner (inter-examiner Kappa value = 0.822). CPP was defined as clinical periodontal attachment loss (CAL) of 4.0 mm and over on 2 or more sites not on the same tooth. Gingival crevicular fluid was collected using a sterilized paper point for quantitative analysis of *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T.*



*forsythensis* and *T. denticola*. BPP was dichotomized as cut-off of 75 percentile of six periodontal pathogens. After delivery, data on the pregnancy outcome were taken. Multivariable logistic regression analysis were performed.

Two hundred and eighty three women were included in the study (216 non-periodontitis and 67 with periodontitis). The incidence of spontaneous preterm (S-PTB), low-birth weight (LBW) and preeclampsia (PE) was 4.6%, 9.5% and 4.6%, respectively. After adjusting for all confounders, the adjusted odds ratio (aOR) of CPP for preeclampsia was 5.15 (95% confidence interval[CI] of 1.36 to 19.48), aOR of BPP(*F. nucleatum*) for S-PTB, LBW and PE were 4.22 (95% CI: 1.19-15.00), 2.95 (95% CI: 1.19-7.29) and 3.96 (95% CI: 1.09-14.42), respectively, aOR of BPP(*P. gingivalis*) for PE was 3.97 (95% CI: 1.09-14.53) and aOR of BPP(*T. forsythia*) for PE was 5.52(95% CI: 1.42-21.41).

There was a significant relationship between clinical and/or bacterial periodontal condition and the occurrence of adverse pregnancy outcomes.

---

**Keywords :** Low birth weight, Periodontal disease, Preeclampsia, Pregnancy women, Spontaneous preterm birth

***Student Number :*** 2011-31201